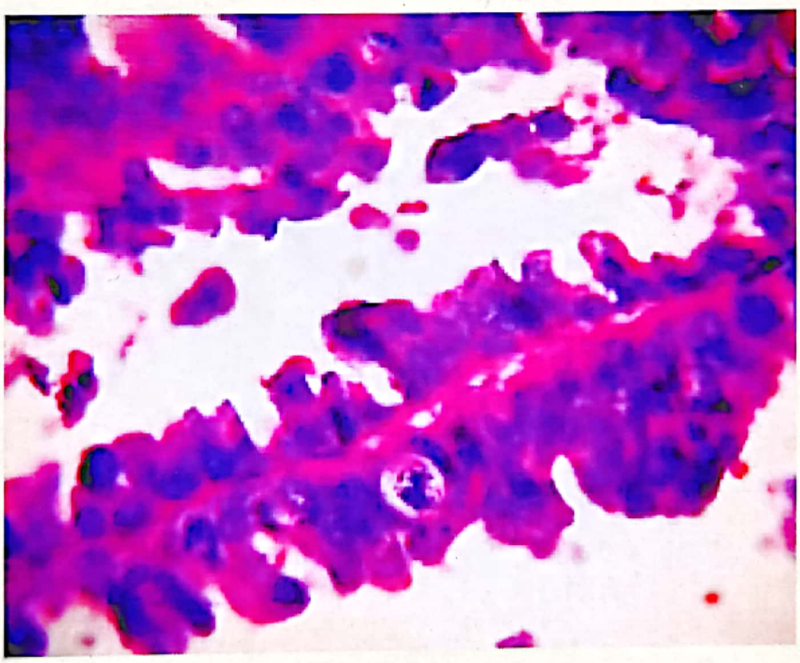
SERGIU TELEMAN MARIA SULTANA MIHAILOVICI

MORFOPATOLOGIE
VOL. II



Editura "Edit DAN"

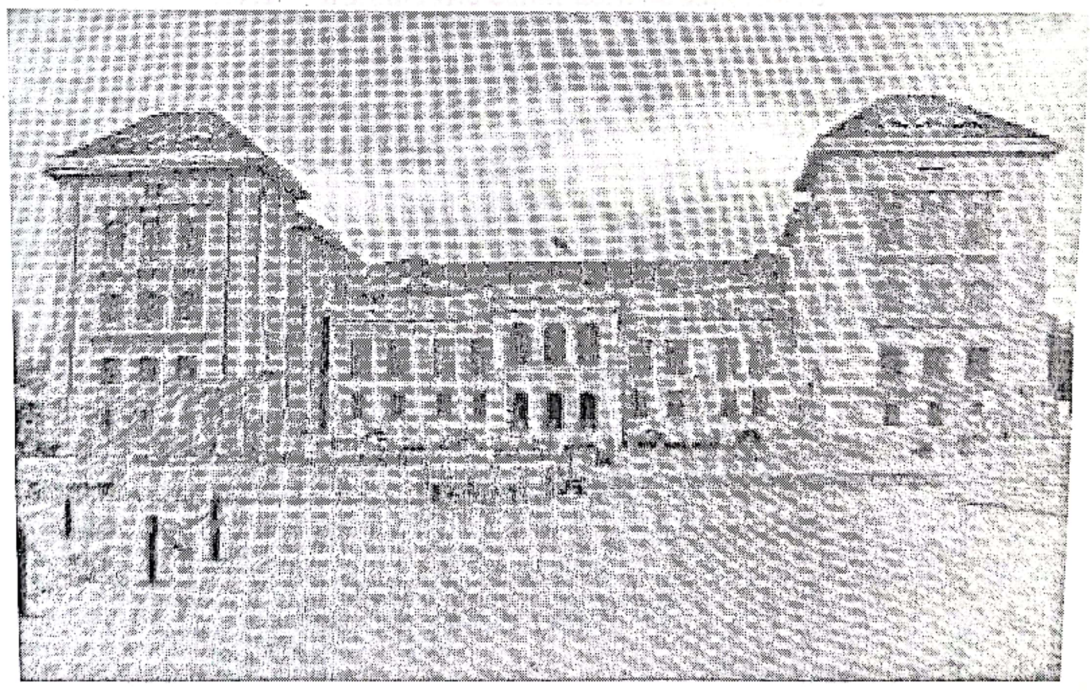
Scanned with OKEN Scanner

Referenți științifici:

PROF.DR.DOC. GIOCONDA DOBRESCU

PROF.DR. ELISABETA LABA

PROF.DR. CORIOLAN COTUȚIU



Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

6	**PATOLOGIA CORDULUI ŞI VASELOR**	9
6.1	Patologia vaselor	9
6.1.1.	Arterioscleroza	9
6.1.2	Hipertensiunea arterială	14
6.1.3	Vasculitele	16
6.1.4	Anevrismele	19
6.1.5	Disecţia aortei	21
6.1.6	Morfopatologia venelor	22
6.1.7	Patologia vaselor limfatice	24
6.2	Patologia cordului	25
6.2.1	Cardiopatia ischemică	25
6.2.2	Inflamaţiile cordului	34
6.2.3	Bolile miocardului	40
6.2.4	Bolile pericardului	43
6.2.5	Angiocardiopatii congenitale	45
6.2.6	Insuficienţa cardiacă	51
7	**PATOLOGIA PULMONULUI ŞI CĂILOR RESPIRATORII**	54
7.1	INFLAMAŢIILE CĂILOR RESPIRATORII	54
7.1.1	Inflamaţiile căilor aeriene superioare	54
7.1.2	Inflamaţiile căilor aeriene inferioare	54
7.2.	BRONŞIECTAZIA	60
7.3.	INFLAMAŢII GRANULOMATOASE TUBERCULOZA PULMONARĂ	61
7.4	BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ	63
7.4.1	Bronşita cronică	63
7.4.2	Emfizemul pulmonar	64
7.4.3	Astmul bronşic	66
7.5	PNEUMOPATII RESTRICTIVE	68
7.5.1	Pneumopatii restrictive acute	68
7.5.2	Pneumopatii restrictive cronice	69
7.6	ATELECTAZIA PULMONARĂ	72
7.6.1	Atelectazia dobândită	73
7.6.2	Atelectazia nou născutului	73
7.7	TUMORILE PULMONARE	74
7.7.1	Carcinomul bronhogenic	74
7.7.2	Tumorile neuroendocrine	77
7.7.3	Tumorile pulmonare secundare	78
7.8	PATOLOGIA PLEUREI	79
7.8.1	Inflamaţiile pleurale	79
7.8.2	Tumorile pleurale	80

Scanned with OKEN Scanner

8 PATOLOGIA TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL 81
8.1 Morfopatologia esofagului 81
8.1.1 Anomalii congenitale 81
8.1.2 Leziuni asociate cu disfuncţie motorie 81
8.1.3 Esofagita 83
8.1.4 Esofagul Barrett 83
8.1.5 Carcinomul esofagian 84
8.1.6 Varicele esofagiene 86
8.2 Morfopatologia stomacului 87
8.2.1 Malformaţiile congenitale 87
8.2.2 Gastrite 87
8.2.3 Ulcerul peptic 92
8.2.4 Gastropatia hiperplazică 95
8.2.5 Tumorile gastrice 96
8.3 Morfologia intestinului subţire, colonului şi apendicelui 99
8.3.1 Anomalii congenitale 99
8.3.2 Boala diverticulară 101
8.3.3 Inflamaţiile intestinale 101
8.3.4 Tumorile intestinale 105
8.3.5 Patologia apendicelui 113
9 PATOLOGIA FICATULUI, CĂILOR BILIARE ŞI PANCREASULUI 116
9.1 Patologia ficatului 116
9.1.1 Sindromul icteric 116
9.1.2 Hepatitele acute şi cronice 120
9.1.3 Hepatopatia din alcoolismul cronic 126
9.1.4 Hepatopatii metabolice ereditare 128
9.2 Afecţiunile tractului biliar intrahepatic 131
9.2.1 Ciroza biliară secundară 132
9.2.2 Ciroza biliară primară 132
9.2.3 Colanngita sclerozantă primară 133
9.3 Ciroza hepatică 133
9.4 Tumori şi leziuni pseudotumorale hepatice 135
9.4.1 Tumori benigne epiteliale 135
9.4.2 Carcinomul hepatic primar 135
9.4.3 Cancerul hepatic secundar 137
9.5 Patologia căilor biliare extrahepatice 137
9.5.1 Anomalii congenitale 137
9.5.2 Colelitiaza 137
9.5.3 Colesteroloza 139
9.5.4 Colecistita 139
9.5.5 Carcinomul veziculei biliare şi al căilor biliare extrahepatice 140

Scanned with OKEN Scanner

9.6 Patologia pancreasului 141
9.6.1 Anomalii congenitale 141
9.6.2 Pancreatita 142
9.6.3 Tumorile pancreasului 144
10 PATOLOGIA RINICHIULUI ŞI CĂILOR URINARE 147
10.1 Nefropatii glomerulare 147
10.1.1 Nefropatii glomerulare primare 150
10.1.2 Nefropatii glomerulare secundare 158
10.1.3 Glomerulonefrita cronică 159
10.2 Nefropatii tubulo-interstiţiale 160
10.2.1 Necroza tubulară acută 160
10.2.2 Nefrite tubulo-interstiţiale 161
10.3 Nefropatii vasculare 167
10.3.1 Nefroangioscleroza benignă 167
10.3.2 Nefroangioscleroza malignă 168
10.4 Tumorile renale 168
10.4.1 Tumora Wilms 169
10.4.2 Carcinomul renal 169
10.4.3 Carcinomul tranziţional 170
10.5 Uropatia obstructivă 170
10.5.1 Urolitiaza 171
10.6 Patologia căilor urinare inferioare 172
10.6.1 Infecţiile căilor urinare inferioare 172
10.6.2 Tumorile căilor urinare 172
10.7 Malformaţiile congenitale ale rinichiului şi căilor urinare 173
11 APARATUL GENITAL FEMININ 177
11.1 Inflamaţiile genitale 177
11.1.1 Infecţiile tractului genital inferior 177
11.1.2 Boala pelvină inflamatorie 178
11.2 Leziunile intraepiteliale şi tumorile vulvei şi vaginului 179
11.2.1 Condilomul vulvar 179
11.2.2 Leziuni scuamoase intraepiteliale 180
11.2.3 Carcinomul scuamocelular invaziv 180
11.3 Leziunile intraepiteliale şi tumorile colului uterin 181
11.3.1 Polipul endocervical 181
11.3.2 Condilomul 181
11.3.3 Carcinomul cervical 181
11.4 Patologia corpului uterin 184
11.4.1 Endometritele 184
11.4.2 Endometrioza 184
11.4.3 Polipul endometrial 185
11.4.4 Hiperplaziile endometriale 185
11.4.5 Tumorile endometriale maligne 186
11.4.6 Tumorile miometrului 188

Scanned with OKEN Scanner

11.5 Patologia salpingelui 189
11.5.1 Inflamații 189
11.5.2 Tumori 189
11.6 Patologia ovarului 190
11.6.1 Inflamații 190
11.6.2 Chisturile folicular și luteal 190
11.6.3 Ovarul polichistic 190
11.6.4 Hiperplazia stromală 191
11.6.5 Tumorile ovariene 191
11.7 Patologia sarcinii 197
11.7.1 Inflamații placentare 197
11.7.2 Sarcina ectopică 197
11.7.3 Avortul 198
11.7.4 Boala trofoblastului gestațional 199
11.7.5 Inserțiile anormale ale placentei 200
12 PATOLOGIA GLANDEI MAMARE 202
12.1 Unitatea terminală ducto-lobulară 202
12.2 Inflamații 203
12.2.1 Mastitele acute 203
12.2.2 Mastitele cronice 203
12.3 Transformarea fibro-chistică 204
12.4 Tumorile benigne ale glandei mamare 205
12.4.1 Tumori benigne 205
12.5 Tumorile maligne ale glandei mamare 206
12.5.1 Carcinomul mamar 206
12.5.2 Tumori stromale 209
12.5.3 Metastazele în glanda mamară 210
12.6 Afecțiunile glandei mamare la bărbat 210
13 PATOLOGIA APARATULUI GENITAL MASCULIN 212
13.1 Malformații 212
13.2 Inflamații 212
13.2.1 Inflamațiile penisului 212
13.2.2 Epididimite și orhite 212
13.3 Tumorile testiculare 214
13.3.1 Tumorile celulelor germinale 214
13.3.2 Tumori cu origine în celule non-germinale 217
13.3.3 Tumori metastatice 217
13.4 Morfopatologia prostatei 218
13.4.1 Hiperplazia nodulară 218
13.4.2 Carcinomul de prostată 219
BIBLIOGRAFIE 223

Scanned with OKEN Scanner

6 PATOLOGIA CORDULUI ŞI VASELOR

6.1. PATOLOGIA VASELOR

6.1.1. Arterioscleroza

Sub termenul „arterioscleroză" sunt cuprinse trei boli vasculare care au în comun îngroşarea şi pierderea elasticităţii peretelui arterial:

- ateroscleroza;
- mediosclerozа calcifiantă Mönckberg;
- arteriolosclerozа.

- **Ateroscleroza (ATS)**

Ateroscleroza este caracterizată prin leziuni intimale denumite ateroame sau plăci fibrolipidice, care proemină în lumen, afectează secundar media şi suferă complicaţii.

Frecvent, leziunile debutează în copilărie, dar devin evidente la adult datorită complicaţiilor.

Leziunile din aterosclerоză sunt localizate la nivelul arterelor elastice (ex. aortă, carotide, iliace) şi a arterelor musculare mari şi medii (ex. coronare, poplitee). Organele cel mai frecvent afectate sunt: cordul, creierul, rinichiul, extremităţile inferioare şi intestinul subţire. Consecinţele majore ale leziunilor aterosclerotice sunt infarctul miocardic, infarctul cerebral, anevrismele aortice.

La început aceste leziuni sunt rare, apoi devin tot mai dese, confluente, uneori acoperind întreaga circumferinţă a arterei. În arterele mici au caracter ocluziv, producând ischemie periferică. În arterele mari, leziunile afectează media determinând scăderea rezistenţei peretelui vascular ceea ce va favoriza formarea anevrismelor sau ruptura arterială.

Epidemiologie şi factori de risc

Ateroscleroza reprezintă o problemă majoră de sănătate în special în ţările dezvoltate, fiind în relaţie directă cu obiceiurile alimentare. Afectează mai frecvent bărbaţii decât femeile, iar incidenţa bolii creşte cu vârsta.

Factorii de risc major în aterosclerоză sunt:

a) Hiperlipidemia – în special hipercolesterolemia.

Hiperlipidemiile pot fi clasificate astfel (tabel. Nr. 6.1):

Nivelurile serice crescute de HDL au rol protectiv în dezvoltarea aterosclerozei, iar nivelele scăzute de HDL se asociază cu ATS prematură. Nivelele crescute de LDL determină un risc crescut.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel Nr. 6.1. Clasificarea hiperlipidemiei

Tipul de hiperlipidemie	Caractere	Risc de ateroscleroză
tip I	chilomicroni circulanţi crescuţi; trigliceride crescute; colesterol normal; deficit de lipoproteinlipază.	nu se asociază cu risc de ateroscleroză
tip IIa	LDL crescut; colesterol crescut.	crescut încă din copilărie
tip IIb	LDL, VLDL, colesterol, trigliceride } niveluri crescute	crescut
tip III	VLDL, IDL, colesterol } niveluri crescute trigliceride - moderat crescute	crescut
tip IV	VLDL crescute; trigliceride moderat crescute; colesterol normal	risc moderat crescut
tip V	cresc VLDL şi chilomicronii	risc moderat crescut

b) Hipertensiunea arterială

După vârsta de 45 de ani, hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc mai important chiar decât hipercolesterolemia.

c) Fumatul

Fumătorii de peste un pachet de ţigări pe zi au o rată de deces prin cardiopatie ischemică crescută cu 200%.

d) Diabetul zaharat

Diabetul zaharat, prin producere de hipercolesterolemie, atrage un risc crescut de ateroscleroză

Riscul determinat de aceşti factori poate fi ameliorat prin educaţie (renunţarea la fumat), modificarea dietei şi tratamentul afecţiunilor asociate.

Există şi alţi factori de risc major care însă, nu sunt influenţabili:

- vârsta;
- istoricul familial;
- sexul masculin;
- anomalii genetice.

Numeroşi alţi factori au un rol mai puţin important sau sunt încă incomplet studiaţi: obezitatea, stress-ul, sedentarismul, nivelele crescute de homocisteină, deficitul estrogenic postmenopauzal, ş.a.

Patogenie

Teoria patogenică acceptată actual este **„ipoteza răspunsului la agresiune”.**

Scanned with OKEN Scanner

Conform acesteia, ATS reprezintă o reacție inflamatorie cronică a peretelui arterial inițiată de unele agresiuni asupra endoteliului. Mecanismele de producere a leziunilor aterosclerotice ar presupune:

Dezvoltarea unor regiuni focale de agresiune endotelială cronică, datorată în special stres-ului hemodinamic şi hipercolesterolemiei. Disfuncția endotelială consecutivă va determina creşterea permeabilității şi favorizarea aderenței leucocitare.

⇩

Pătrunderea lipoproteinelor în intimă la nivelul zonelor cu permeabilitate crescută (în special LDL şi VLDL) şi oxidarea lor. Produşii de oxidare au rol chemotactic pentru monocite şi fixează macrofagele prin inhibarea migrării lor, se acumulează în macrofage formând celule spumoase, au efect toxic asupra celulelor endoteliale şi asupra celulelor musculare netede şi sunt imunogene, determinând producerea de anticorpi.

⇩

Aderența plachetelor la nivelul leziunilor denudate.

⇩

Proliferarea celulelor musculare netede în intimă şi elaborarea de matrice extracelulară, cu acumularea de colagen şi proteoglicani, reprezintă factorul esențial al evoluției striului lipidic, la placa fibrolipidică definitorie pentru ateroscleroză. Producția importantă de matrice colagenică va determina transformarea într-o placă fibroasă.

⇩

Eliberarea de factori din plachete, macrofage sau celule vasculare va determina migrarea celulelor musculare netede din medie, în intimă.

⇩

Creşterea acumulării lipidice intra şi extracelulare.

Alte teorii patogenice care ar putea explica formarea leziunilor aterosclerotice, sunt:

- **teoria oligoclonalității leziunilor,** care subliniază faptul că plăcile ar putea fi determinate de proliferarea monoclonală a celulelor musculare netede, ca răspuns la o serie de factori (ex. hipercolesterolemia);
- **teoria agresiunii infecțioase,** care implică o reacție inflamatorie cronică determinată de infecții. În sprijinul acestei teorii este demonstrarea în

Scanned with OKEN Scanner

arterele aterosclerotice a prezenței bacteriei *Chlamydia pneumoniae* și efectul pozitiv al terapiei antibiotice adecvate la pacienți cu cardiopatie ischemică.

Distribuția leziunilor

În mod caracteristic, leziunile sunt mai frecvente la nivelul aortei abdominale, în special în jurul emergenței colateralelor. În ordine descrescătoare sunt afectate arterele coronare, poplitee, aorta toracică, carotidele interne și poligonul Willis.

Morfologie

Asociația Americană de Cardiologie descrie șase tipuri de leziuni:

- ***tip I: puncte lipidice*** constituite din macrofage spumoase izolate în intima arterelor;
- ***tip II: striuri lipidice*** formate din lipide localizate în special intracelular;
- ***tip III: leziuni intermediare*** în care acumularea lipidică este atât intracelulară, cât și extracelulară;
- ***tip IV: ateromul (sau placa ateromatoasă)*** în care apare în plus un centru lipidic bine format;
- ***tip V: fibroaterom, placă fibrolipidică, sau placă fibroasă*** (centru lipidic și o suprafață fibroasă, uneori calcificată sau placa este în special fibroasă);
- ***tip VI: plăci complicate.***

Primele două tipuri pot fi identificate încă din prima decadă de viață, tipurile III și IV apar după 30 de ani, iar tipurile V și VI după 40 de ani. Dacă tipurile I-III sunt silențioase clinic și nu determină complicații, în tipurile IV-VI pot apare manifestări clinice datorită în special complicațiilor la care sunt predispuse.

♦ **Striurile lipidice**

Striurile lipidice se prezintă la debut ca pete mici galbene (puncte lipidice sub 1 mm diametru), evoluând ulterior spre formarea unor leziuni liniare (striuri) de cca 1 cm lungime.

Sunt compuse din macrofage încărcate cu colesterol, limfocite T și uneori lipide extracelulare în cantitate redusă.

Pot fi identificate în aortă la vârste sub un an și la toți copiii mai mari de 10 ani, iar în adolescență apar și în coronare.

Deși pot reprezenta leziuni precursoare pentru plăci, nu toate vor avea caracter evolutiv.

♦ **Plăcile aterosclerotice**

Leziunea de bază în ateroscleroză constă în acumularea de lipide la nivel intimal cu formarea unei plăci focale care conține un centru lipidic cu colesterol și esteri de colesterol (placa ateromatoasă) care va fi acoperit de țesut fibros (placă fibrolipidică).

Macroscopic, aceasta are aspect alb-gălbui, dimensiuni variabile (0,3-1,5 cm), proemină și stenozează lumenul. Pe secțiune, placa prezintă o suprafață fermă, fibroasă, albă, iar partea profundă este gălbuie, moale. Uneori plăcile devin coalescente.

Plăcile ateromatoase au trei componente majore:

Scanned with OKEN Scanner

- componenta celulară reprezentată de: celule musculare netede, macrofage, leucocite;
- componenta extracelulară: matrice extracelulară conjunctivă cu fibre colagene, fibre elastice, proteoglicani;
- componenta lipidică: depozite lipidice extra şi intracelulare.

Tipic, porţiunea fibroasă superficială este compusă din ţesut conjunctiv dens, celule musculare netede şi câteva leucocite. Sub aceasta se găseşte o porţiunea celularizată reprezentată de un amestec de macrofage, celule musculare netede şi limfocite T. Profund se află centrul necrotic (masă de material lipidic, cristale de colesterol, resturi celulare, celule spumoase, trombus şi alte proteine plasmatice).

Lipidele sunt reprezentate în special de colesterol şi esteri de colesterol. Acestea pot fi extracelulare sau intracelulare, depozitate în celule spumoase (care pot fi macrofage cu origine monocitară sau celule musculare netede).

La periferia şi la baza leziunii se găsesc vase de neoformaţie.

Elementele enumerate se găsesc în diferite proporţii, denumirile utilizate variind în raport cu acest aspect: plăci fibroase sau plăci fibrolipidice (cu centre lipidice bine formate acoperite de cruste fibroase).

Semnificaţia deosebită a leziunilor aterosclerotice constă în complicaţiile pe care acestea le pot suferi:

- depuneri de calciu care conferă rigiditate plăcii favorizând fisurarea sau ruptura acesteia (calcificare distrofică);
- rupturi focale sau ulcerări largi care favorizează tromboze sau ateroemboli (embolii cu colesterol);
- tromboza suprajacentă care este favorizată de circulaţia turbulentă a sângelui în zona respectivă şi de ulcerarea plăcii, cu expunerea unei suprafeţe subendoteliale cu caracter trombogen; trombusul format poate determina obstrucţie completă sau poate fi sursă de tromembolii;
- hemoragia în placă (determinată de pătrunderea sângelui din lumenul vasului prin ruptura porţiunii superficiale a plăcii sau provenind din vasele de neoformaţie de la baza plăcii). Acumularea sângelui în placă favorizează ruptura sau bombarea bruscă în lumen şi obstrucţia completă a vasului;
- deşi în esenţă este o leziune intimală, în cazuri avansate se produce atrofia mediei cu pierderea ţesutului elastic (în special în artere mari), ceea ce va favoriza formarea unor anevrisme.

- **Arterioscleroza Mönckberg (mediioscleroza calcificată)**

Această entitate reprezintă un aspect mai rar de arterioscleroză care se caracterizează prin calcificări ale mediei în arterele musculare medii şi mici.

Morfopatologic, se constată calcificarea circumferenţială a mediei, fără reacţie inflamatorie. Endoteliul este intact. Nu se produce o stenoză a lumenului vascular.

- **Arteriolioscleroza**

Arteriolioscleroza este de două tipuri, ambele în relaţie cu hipertensiunea arterială.

Scanned with OKEN Scanner

► **Arterioloscleroza hialină** apare la pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială benignă de lungă durată, dar şi la normotensivi sau la diabetici. Cel mai bine este exemplificată la nivel renal.

Clinic se asociază cu semne şi simptoame de boli asociate hipertensiunii arteriale (ATS coronariană, insuficiență cardiacă congestivă).

Morfopatologic, are loc o îngroşare a peretelui arteriolelor aferente renale prin depunere de material hialin cu aspect omogen, acelular, eozinofil şi stenozarea corespunzătoare a lumenului acestora. Acest proces se produce ca urmare a disfuncției endoteliale, efect al cifrelor presionale înalte şi presupune trecerea în perete a proteinelor plasmatice şi depunerea de matrice extracelulară produsă de celulele musculare netede. Stenoza progresivă a lumenului arteriolar va determina o ischemie cronică glomerulară, glomerulii se vor fibroza şi hialiniza, iar tubii dependenți se vor atrofia, fiind în final înlocuiți de mici cicatrice conjunctive.

Macroscopic, rinichii sunt atrofiați, cu corticala palidă şi cu suprafața fin granulară (Nefroangioscleroză benignă).

La persoanele diabetice, modificările sunt constate şi la nivelul arteriolelor eferente, ele fiind unul din aspectele microangiopatiei diabetice.

► **Arterioloscleroza hiperplastică**

Arterioloscleroza hiperplastică se dezvoltă în contextul hipertensiunii arteriale maligne (presiune diastolică peste 110 mm Hg).

Clinic apar semne şi simptoame în relație cu cifrele presionale înalte: decompensare cardiacă, simptoame SNC, insuficiență renală acută).

Morfopatologic, se constată îngroşarea laminară, concentrică a peretelui arteriolar (dând aspect de „foi de ceapă"), cu stenoza consecutivă a lumenului. Aspectul laminar este produs de proliferarea celulelor musculare netede şi de duplicarea membranelor bazale. Depozitele fibrinoide şi necroza peretelui sunt desemnate prin termenul de „arteriolită necrotizantă". La nivel renal se produce leziunea cunoscută sub numele de Nefroangioscleroză malignă. Macroscopic, rinichii prezintă multiple puncte hemoragice rezultat al arteriolitei necrotizante. Clinic, pacientul va prezenta insuficiență renală acută.

6.1.2. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială (HTA) este definită ca o creştere susținută a cifrelor presionale sanguine (presiunea diastolică > 90 mm Hg şi/sau presiunea sistolică > 140 mm Hg). Hipertensiunea reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice, cardiopatiei hipertensive, disecției de aortă, insuficienței renale şi a accidentelor vasculare cerebrale. Pe măsură ce cifrele presionale cresc, efectele sunt progresiv mai importante. În raport cu valorile tensiunii arteriale, hipertensiunea arterială prezintă următoarele stadii:

- stadiul I (HTA uşoară): 140-159/90-99 mm Hg;
- stadiul II (HTA moderată): 160-179/100-109 mm Hg;
- stadiul III (HTA severă): 180-209/110-119 mm Hg;
- stadiul IV (HTA foarte severă): >210/>120 mm Hg.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea arterială poate fi clasificată în două mari categorii:

- **HTA esențială** (primară), la care nu poate fi decelată o cauză evidentă (90-95% din cazuri);
- **HTA secundară**, la rândul ei de mai multe etiologii:
  - **Renală** (glomerulonefrite acute, rinichiul polichistic, stenoza de arteră renală, tumori secretoare de renină, vasculite renale).
  - **Endocrină** (sdr. Cushing, aldosteronism primar, administrare de hormoni exogeni, feocromocitom, acromegalie, hipertiroidism, ş.a.).
  - **Cardiovasculară** (coarctație de aortă, poliarterita nodoasă, ş.a.).
  - **Neurologică** (psihogenă, presiune intracraniană crescută, apnee de somn, stress acut).

În majoritatea cazurilor, cifrele presionale rămân moderat crescute permițând, în afara unor complicații care pot apare, o lungă supraviețuire. O minoritate de pacienți poate prezenta o creştere rapidă a presiunii, care dacă nu este tratată, determină decesul în decurs de 1-2 ani. Dacă în prima eventualitate, hipertensiunea este etichetată ca benignă, în cea de-a doua, este denumită HTA malignă sau accelerată.

Dacă patogenia hipertensiunii secundare este bine cunoscută, cea a hipertensiunii esențiale este încă incomplet elucidată. Se consideră că factorii genetici în asociere cu factorii de mediu au un rol important. Astfel, defecte ale homeostaziei renale a sodiului, determină retenție de sodiu şi apă, consecința fiind creşterea volumului plasmatic şi al apei extracelulare. Ca rezultat, pe de o parte va creşte volumul cardiac expulzat şi pe de altă parte, prin secreție crescută de hormon natriuretic, va creşte reactivitatea vasculară, cu creşterea rezistenței periferice. La creşterea reactivității vasculare şi a rezistenței periferice, participă şi vasoconstricția funcțională (de asemenea influențată genetic), ca şi defectele constituționale ale structurii şi dezvoltării muşchiului neted vascular. În final, amplificarea expulziei cardiace şi a rezistenței periferice vor determina HTA.

Hipertensiunea arterială are efecte asupra vaselor sanguine şi asupra cordului.

- **Efectele vasculare ale HTA**

Hipertensiunea determină agravarea dezvoltării leziunilor aterosclerotice şi producerea de modificări structurale vasculare care favorizează disecția de aortă şi accidentele vasculare cerebrale. La nivel arteriolar, în mod caracteristic, se produc leziuni de arterioloscleroză hialină în HTA benignă şi de arterioloscleroză hiperplastică în HTA malignă (aspecte descrise în subcapitolul precedent).

În evoluție, HTA va afecta organele „țintă": cordul, rinichiul şi creierul.

- La nivel renal se produce Nefroangioscleroză benignă sau Nefroangioscleroză malignă.

Scanned with OKEN Scanner

o La nivelul creierului, sunt favorizate hemoragiile intraparenchimatoase, mai frecvent în ganglionii bazali, talamus, punte şi cerebel. Hemoragiile importante determină formarea de hematoame cu creşterea rapidă a presiunii intracraniene şi pericol de herniere a substanţei cerebrale. Mortalitatea în hemoragiile intracerebrale este de peste 80%. În caz de supravieţuire, rezorbţia hematomului lasă loc unui chist lichidian delimitat de un perete format prin reacţie glială. Patogenia acestor hemoragii este legată de formarea de microanevrisme ale arteriolelor mici şi de modificări structurale ale peretelui arteriolelor mai mari în care pătura musculară este înlocuită prin ţesut fibros la nivelul bifurcaţiilor, predispunând la ruptură. Prin ruperea anevrismelor localizate la nivelul poligonului lui Willis, se produc hemoragii subarahnoidiene.

Hipertensiunea arterială poate determina şi alte leziuni la nivel cerebral:

- tulburări ale mecanismelor de autoreglare a fluxului sanguin;
- necroză fibrinoidă vasculară şi afectarea barierei hemato-encefalice, cauză de encefalopatie;
- accelerarea leziunilor aterosclerotice;
- anevrisme: anevrisme ateromatoase ale arterei bazilare, anevrisme Berry ale poligonului lui Willis, microanevrisme ale arteriolelor mici din ganglionii bazali;
- multiple infarcte cerebrale pot duce la demenţă.

Arteriolele retiniene, în cadrul retinopatiei hipertensive, suferă modificări similare celor din alte localizări.

• **Efectele cardiace ale HTA**

La nivelul cordului se produce cardiopatie hipertensivă stângă, caracterizată morfologic prin hipertrofie concentrică de ventricul stâng (aspecte descrise în cap. Reacţii de adaptare). Când capacitatea adaptativă a cordului este depăşită, se instalează insuficienţa cardiacă stângă.

6.1.3. Vasculitele

Vasculitele sunt definite ca procese inflamatorii vasculare în a căror producere sunt implicate două mecanisme importante:

- invazie directă a peretelui de către agenţii infecţioşi;
- mediere imună.

Infecţiile pot determina indirect o vasculită non-infecţioasă, de exemplu, prin generare de complexe imune sau prin antrenarea unei reacţii încrucişate.

Diferenţierea între cele două mecanisme este foarte importantă din punct de vedere terapeutic deoarece imunosupresia, benefică într-o vasculită mediată imun, poate fi dăunătoare într-o vasculită de cauză infecţioasă.

Pe de altă parte şi agenţi fizici sau chimici (ex. iradiere, traumatisme, toxine) pot determina leziuni vasculare. În astfel de cazuri însă, spre deosebire de vasculite, sunt afectate unul sau doar un număr redus de vase (ex. într-o infecţie localizată, iradiere sau traumatism).

Scanned with OKEN Scanner

Vasculitele pot fi clasificate în raport cu mecanismul de producere a leziunilor vasculare (tabel nr. 6.2).

Tabel Nr. 6.2. Clasificarea patogenică a vasculitelor

Mecanism de producere	Entități patologice
• **infecție directă:** ○ bacterii (Neisseria) ○ ricketsii ○ spirochete ○ fungi ○ virusuri (ex. zona zoster, varicela)	Vasculite infecțioase
• **mecanism imun:** ○ complexe imune	induse infecțios (ex. hepatita B, C); purpura Henoch-Schonlein; LES, artrita reumatoidă; Induse medicamentos; Criglobulinemia; Boala serului.
○ autoanticorpi antineutrofilici citoplasmatici (ANCA)	Granulomatoza Wegener; Poliangeita microscopică; sdr. Churg-Strauss.
○ anticorpi direcți	Sdr. Goodpasture (anticorpi anti-membrană bazală glomerulară); Boala Kawasaki (anticorpi antiendoteliali).
○ reacție mediată celular	Rejetul de grefă; Boala inflamatorie intestinală; Vasculite paraneoplazice.
• **cauze necunoscute:**	Arterita cu celule gigante; Arterita Takayasu; Poliarterita nodoasă.

O altă clasificare a vasculitelor este în relație cu dimensiunile vaselor afectate (tabel nr. 6.3).

Tabel. Nr. 6.3. Clasificarea vasculitelor în raport cu dimensiunea vaselor afectate

Tipul de vas	Entitatea patologică
• vase mari	arterita temporală arterita Takayasu
• vase medii	sdr. Wegener sdr. Churg-Strauss poliangeita microscopică purpura Henoch-Schönlein crioglobulinemia angeita cutanată leucocitoclazică
• vase mari	arterita temporală poliarterita nodoasă boala Kawasaki

Scanned with OKEN Scanner

• **Arterite infecţioase**

Arteritele infecţioase se produc prin invazie directă şi sunt mai Frecvent determinate de bacterii sau fungi. Pot apare în cadrul pneumoniilor bacteriene sau în vase adiacente unor focare inflamatorii (necroză de cazeificare, abcese, meningite). Mult mai rar se produc prin diseminare hematogenă de la un focar la distanţă. Semnificaţia patologică rezidă în posibilitatea reducerii rezistenţei peretelui vascular cu producerea de anevrisme (anevrisme micotice) şi favorizarea trombozelor.

• **Arterita temporală (cu celule gigante)**

Este cea mai frecventă formă de arterită.

Reprezintă o inflamaţie cu caracter acut sau cronic, deseori granulomatoasă, a aortei şi ramurilor principale. Are predilecţie pentru ramurile extracraniene ale arterei carotide şi frecvent afectează artera temporală (şi oftalmică). Patogenia este necunoscută.

Clinic, pacienţii prezintă durere facială sau cefalee, mai intensă de-a lungul arterei temporale. Aceasta are aspect nodular şi este sensibilă la palpare. Jumătate din cazuri prezintă şi simptoame oculare: diplopie, pierderea tranzitorie sau permanentă a vederii.

Morfopatologie

Macroscopic, arterele afectate prezintă segmente scurte îngroşate nodular şi cu reducerea consecutivă a lumenului.

Microscopic, se identifică o inflamaţie granulomatoasă centrată pe membrana elastică internă cu fragmentarea acesteia.

Diagnosticul este confirmat prin biopsie.

Terapia antiinflamatorie are rezultate pozitive.

• **Arterita Takayasu**

Arterita Takayasu este o inflamaţie granulomatoasă a arterelor medii şi mari.

A fost denumită "boala fără puls" deoarece la nivelul extremităţii superioare, datorită îngroşării fibroase a arcului aortic şi a segmentelor proximale ale vaselor mari, pulsul este perceput slab. În jumătate din cazuri este afectată şi artera pulmonară.

Clinic, în evoluţie, bolnavii prezintă sincope, parestezii, tulburări vizuale, insuficienţă cardiacă.

Morfopatologie

Iniţial apare un infiltrat inflamator cu celule mononucleate în jurul *vasa vasorum* din adventice. Urmează o infiltrare difuză cu polimorfonucleare şi influxul celulelor mononucleate în tunica medie. Şi în această formă se pot identifica celule gigante.

• **Poliarterita nodoasă**

Poliarterita nodoasă este o vasculită sistemică manifestată prin inflamaţia necrotizantă transmurală a arterelor mici şi medii musculare. În mod tipic afectează vasele viscerale şi în special rinichiul. Etiologia nu este cunoscută.

Aspectul clinic este polimorf, determinat de afectarea ischemică tisulară larg distribuită, cu producerea de mici arii de infarct. Evoluţia poate fi acută,

Scanned with OKEN Scanner

subacută sau cronică. Ţesuturile mai frecvent afectate sunt: rinichiul, cordul, tractul gastro-intestinal, ficatul, sistemul nervos central, nervii periferici, muşchiul scheletic şi pielea. Afectarea renală este deseori cauza de deces a acestor bolnavi.

Leziunile pot determina formarea de microanevrisme.

Diagnosticul este precizat prin biopsie din teritoriile afectate (rinichi, piele) şi evidenţierea aspectelor de vasculită cu caracter necrotizant.

Morfopatologie

Microscopic se constată o inflamaţie transmurală cu polimorfonucleare, eozinofile, celule mononucleate, des asociate cu necroză fibrinoidă în jumătatea internă a peretelui vascular. Reacţia inflamatorie ajunge la adventice. Lumenul se poate tromboza. În stadii ulterioare, în locul inflamaţiei acute apar celule mononucleat, iar dezvoltarea fibrozei va determina o nodularitate fermă a peretelui vascular.

- **Granulomatoza Wegener**

Granulomatoza Wegener este o vasculită necrotizantă caracterizată prin triada:

- granuloame necrotizante acute în tractul respirator;
- vasculită granulomatoasă sau necrotizantă focală a vaselor mici şi medii (în special în pulmon şi căile respiratorii);
- glomerulonefrită focală sau necrotizantă, deseori cu formare de semilune.

Clinic, pacienţii prezintă pneumonie persistentă, cu infiltrate nodulare şi cavitare bilaterale, sinuzită cronică, ulceraţii ale mucoasei nasofaringiene, aspecte de afectare renală.

Fără tratament, majoritatea pacienţilor decedează în curs de 1 an. Tratamentul imunosupresiv are rezultate spectaculoase.

- **Trombangeita obliterantă (boala Buerger)**

Este o afecţiune distinctă, caracterizată prin inflamaţie acută şi cronică segmentală, trombozantă, a arterelor mici şi medii, în principal arterele tibială şi radială, uneori cu extensie secundară la venele şi nervii extremităţii.

Boala afectează în special bărbaţi fumători, cu vârste de 25– 50 ani, dar incidenţa a început să crească şi la femei. Leziunile sunt determinate fie de o acţiune toxică directă a produşilor din fumul de ţigară asupra endoteliului, fie printr-o reacţie de hipersensibilizare la unii compuşi rezultaţi din arderea tutunului. Factorul genetic are şi el un rol, fapt susţinut de incidenţa ridicată a bolii în unele arii geografice.

Clinic, iniţial apar episoade recurente de tromboflebită a vaselor superficiale. Pe măsura dezvoltării leziunilor arteriale pacienţii prezintă dureri ale extremităţii afectate, la început induse de efort, apoi şi în repaus. Ischemia poate determina ulceraţii şi chiar gangrenă.

Morfopatologie

Segmentul arterial afectat prezintă procese inflamatorii acute şi cronice şi tromboză la nivelul căreia se dezvoltă microabcese. Pe măsura evoluţiei, infiltratul inflamator nespecific din peretele arterial adiacent se extinde, asociat cu fibroză, la adventice şi apoi la venele şi nervii vecini.

Scanned with OKEN Scanner

6.1.4. Anevrismele

Anevrismele reprezintă dilatații anormale ale arterelor, venelor sau cordului. Cele mai importante sunt cele arteriale.

Clasificare etiologică

Din punct de vedere etiologic se recunosc următoarele tipuri de anevrisme:

1. Anevrismul aterosclerotic este cel mai frecvent tip. Se localizează de elcție pe aorta abdominală, sub originea arterelor renale. Frecvent se asociază cu tromboză murală.

Anevrismul aterosclerotic se poate complica cu:

- ruptura anevrismului cu hemoragie masivă retriperitoneală;
- tromboză care poate determina:
  - ocluzia arterei renale;
  - ocluzia arterelor extremității inferioare.

2. Anevrismul sifilitic este actual mai rar diagnosticat.

Aspectele clinice sunt datorate fenomenelor compresive pe structuri vecine: deficit respirator (datorită compresiei pe plămân, bronhii), disfagie, tuse persistentă, dureri osoase. Pacienții prezintă insuficiență valvulară aortică.

Morfopatologie

În inflamația sifilitică avansată (stadiul terțiar) se produce obstrucția *vasa vasorum* la nivelul aortei datorită unei endarterite obliterante, cu manşoane plasmocitare perivasculare şi formare de gome. Ischemia rezultată va determina distrucția mediei vasculare cu înlocuire fibroasă şi scăderea elasticității şi rezistenței peretelui, favorizând dilatarea anevrismală.

Anevrismul sifilitic este aproape întotdeauna localizat la nivelul aortei ascedente şi crosei aortice. Frecvent se asociază cu modificări aterosclerotice secundare.

1. Anevrismele Berry apar pe fondul unor defecte congenitale în formarea laminei elastice şi a mediei arterelor cerebrale. Se localizează la nivelul poligonului lui Willis, fiind diagnosticate mai frecvent la persoane tinere, hipertensive. Complicația majoră este ruptura cu hemoragie subarahnoidiană.

2. Microanevrismele capilare (Charcot-Leyden) pot fi localizate la nivelul capilarelor intracerebrale fiind determinate de hipertensiunea arterială. Ruptura lor se soldează cu hemoragii intracerebrale. Pot fi localizate şi la nivel retinian, la persoane diabetice, în cadrul retinopatiei diabetice.

3. Anevrismele micotice (infecțioase) sunt rare, determinate de distrucția peretelui vascular prin procese infecțioase. Pot avea orice localizare, dar sunt mai frecvente la nivel cerebral.

4. Anevrismul cirsoid reprezintă o fistulă arterio-venoasă dilatată anevrismal.

Din punct de vedere anatomic, anevrismele pot avea aspect sacular, fuziform sau cilindric.

Scanned with OKEN Scanner

6.1.5. Disecția aortei (hematom disecant, boala disecantă a aortei)

Disecția aortei reprezintă pătrunderea sângelui de-a lungul planurilor mediei, cu formarea unui canal în peretele aortic, care deseori se rupe determinând hemoragie masivă. Nu se asociază cu o dilatare importantă, motiv pentru care nu se mai foloseşte termenul de anevrism disecant, nefiind un anevrism adevărat).

Apare la două grupe de pacienți:

- bărbați în vârstă de 40-60 ani, cu istoric de hipertensiune arterială;
- pacienți mai tineri, cu anomalii localizate sau sistemice ale țesutului conjunctiv care afectează şi aorta, cum este sindromul Marfan.

Clinic se manifestă prin dureri toracice episodice similare cu cele din infarctul miocardic. Când sunt afectate arterele vertebrale, apar tulburări senzoriale şi motorii în jumătatea inferioară a corpului. Obstrucția arterei renale se manifestată prin hematurie şi disurie, iar obstrucția arterelor coronare determină infarct miocardic. Diagnosticul este precizat prin angiografie aortică, echografie, tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară.

Morfopatologie

Se descriu două tipuri de disecție a aortei (fig. 6.1)

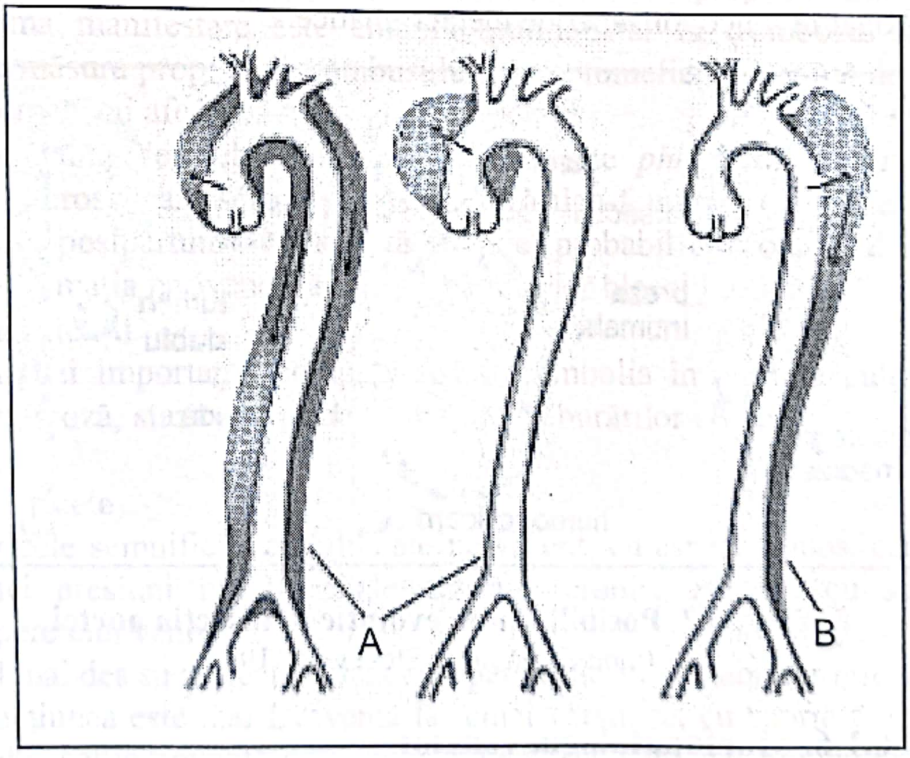


Fig. 6.1. Coarctația de aortă de tip A şi tip B
(modificată după Cotran et. al 1999)

*tipul A (proximal) în care disecția interesează aorta ascendentă, eventual şi descendentă;

Scanned with OKEN Scanner

*tipul B (distal) în care disecţia nu afectează aorta ascendentă, punctul de pornire fiind distal de artera subclaviculară.

De obicei, disecţia începe în aorta ascendentă, la nivelul unei breşe intimale şi se poate extinde în ambele sensuri (spre cord şi distal de-a lungul aortei).

Planul disecţiei este la nivelul mediei, la unirea treimii externe cu două treimi interne ale peretelui şi se poate extinde pe lungimi variabile, uneori interesând şi ramurile aortei: arterele mari la nivel cervical, arterele renale, mezenterice, coronare, iliace, femurale. Extinderea la aceste nivele se asociază cu complicaţii obstructive. Evoluţia retrogradă a disecţiei poate afecta valvulele aortice.

Dacă sângele pătruns la nivelul mediei aortice, după un anumit parcurs, repătrunde printr-o altă breşă în lumen, pe segmentul respectiv aorta va avea un dublu lumen (fig. 6.2 C)care se va endoteliza, iar complicaţiile hemoragice sunt evitate. Cel mai frecvent însă, disecţia va continua, sângele va ajunge la adventice şi va produce ruptura peretelui cu hemoragii grave în cavitatea pericardică (determinând tamponadă), pleurală sau peritoneală (fig. 6.2 A şi B).

Microscopic, aspectele variază de la mici zone neregulate de fragmentare a ţesutului elastic, până la aspecte de degenerescenţă chistică a mediei cu pierderea laminei elastice şi formarea de chisturi pline cu un material amorf bogat în mucopolizaharide metacromatice.

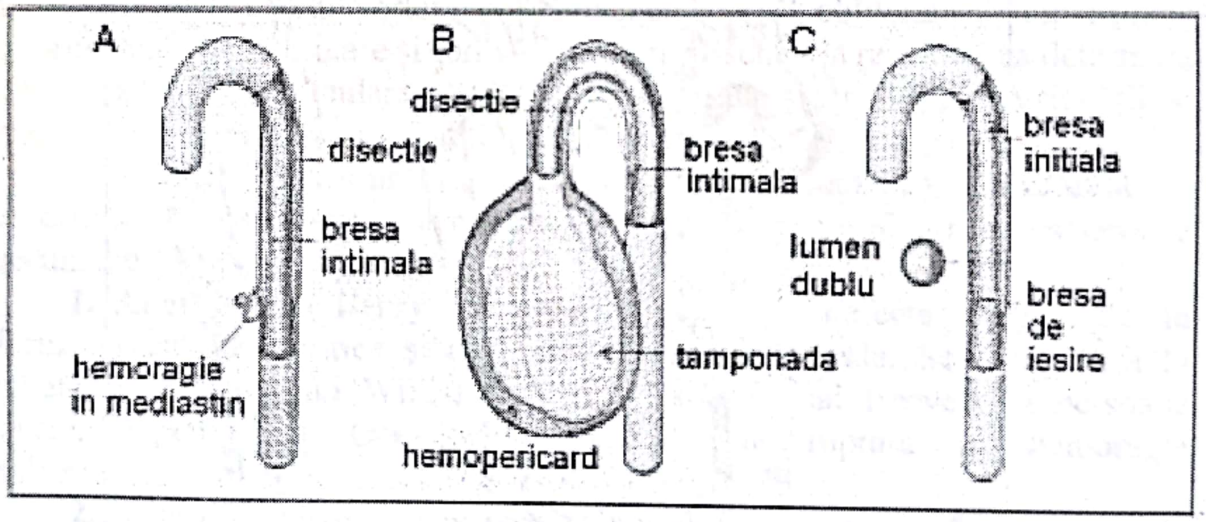


Fig. 6.2 Posibilităţi de evoluţie în disecţia aortei
(modificată după Stevens A. 1995)

6.1.6. Morfopatologia venelor

Afecţiunile venelor sunt reprezentate în proporţie de 90% de varice, flebotromboze şi tromboflebite.

- **Tromboflebita şi flebotromboza**

Aceşti termeni sunt două denumiri utilizate pentru tromboza venoasă.

Tromboflebita se caracterizează prin tromboză şi inflamaţie venoasă asociată.

Flebotromboza presupune formare de trombus fără inflamaţie asociată.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Condiţiile favorizante ale trombozei venoase sunt reprezentate de:

- staza sanguină (imobilizare prelungită, insuficienţă cardiacă, post-operator, sarcina);
- hipercoagulabilitate (deshidratare, discrazii sanguine, tumori maligne).

Formarea trombusului presupune următoarea secvenţă:

stază → coagulare → trombus

Evoluţia trombusului venos se poate face către:

- liză;
- organizare şi recanalizare;
- detaşare în întregime sau a unor fragmente, cu producerea de trombembolii venoase;
- coagularea în continuare şi propagarea de-a lungul venei sau a ramurilor sale, cum se poate întâmpla într-o tromboză venoasă profundă.

Clinic, în tromboflebita superficială, vena afectată se fibrozează şi apare ca un cordon ferm, dureros la palpare. Traiectul este congestionat. De obicei edemul şi dilatarea venoasă sunt absente.

Peste 90% din cazurile de tromboflebită sunt localizate la nivelul venelor profunde ale membrelor inferioare, frecvent în apropierea valvulelor. Deseori, prima manifestare este embolia pulmonară. În tromboza venoasă profundă, pe măsura propagării trombusului, apare tumefierea însoţită de durere la nivelul membrului afectat.

O variantă de flebotromboză primară este *phlegmatia alba dolens* (picior alb dureros), care semnifică o tromboză ileo-femurală (în trimestrul III de sarcină sau postpartum). În această situaţie, probabil că trombusul iniţiază flebita, iar inflamaţia perivenoasă determină ulterior blocaj limfatic.

Complicaţii

Cea mai importantă complicaţie este embolia în arterele pulmonare. Distal de tromboză, staza favorizează apariţia tulburărilor trofice cu producerea de ulceraţii.

- **Varicele**

Varicele semnifică vene dilatate persistent, cu aspect sinuos, care apar datorită unei presiuni intralumenale crescute cronic, asociate cu scăderea rezistenţei peretelui venos.

Cel mai des sunt afectate venele superficiale ale membrelor inferioare.

Afecţiunea este mai frecventă la femei vârstnice, cu istoric familial de varice. Predispoziţie prezintă de asemenea persoanele cu ocupaţii care necesită poziţie fixă ortostatică îndelungată (ex. medici stomatologi).

Clinic, venele varicoase sunt vizibile, dar persoanele nu prezintă o simptomatologie supărătoare. În evoluţia de lungă durată, se produc edeme şi congestie în ţesuturile distale, dureri în plante, dermatită de stază, ulcere varicoase, celulită.

Probleme speciale apar în dilataţiile varicoase ale plexului hemoroidal la joncţiunea ano-rectală şi ale plexului esofagian în ciroza hepatică. Astfel,

Scanned with OKEN Scanner

ruperea varicelor esofagiene, în contextul tulburărilor de coagulare ale bolnavului cirotic, poate determina hemoragii fatale.

În unele tumori maligne (carcinom pancreatic), hipercoagulabilitatea manifestată ca sindrom paraneoplazic, favorizează producerea de tromboflebite tranzitorii cu caracter migrator (semnul Trousseau).

Morfopatologie

Venele afectate prezintă distensii nodulare sau fuziforme şi grosimi diferite ale peretelui. Frecvent se constată deformări valvulare şi trombuşi. Zonele adiacente au pereţii îngroşaţi prin hipertrofie compensatorie şi fibroză subintimală. În venele mari se produce degenerarea ţesutului elastic şi calcificări focale (flebosclerozã).

- **Sindromul de venă cavă superioară**

Este determinat de tumori care comprimă sau invadează vena cavă superioară, determinând cianoză şi dilatarea venelor capului, gâtului, braţelor. Când sunt comprimate şi venele pulmonare se produce insuficienţa respiratorie.

- **Sindromul de venă cavă inferioară**

Are drept cauză neoplasme care comprimă sau invadează vena cavă inferioară. Se manifestă prin:

- edem al membrelor inferioare;
- distensia venelor superficiale la nivelul peretelui abdominal inferior;
- proteinurie (când sunt obstruate venele renale).

6.1.7. Patologia vaselor limfatice

Leziunile primare ale vaselor limfatice sunt rare şi reprezentate de:

- Limfedem congenital simplu datorat absenţei dezvoltării vaselor limfatice la nivelul unui membru.
- Limfedem heredofamilial (Boala Milroy) care este similar cu limfedemul congenital simplu, dar are caracter familial.
- *Lymphedema praecox* se manifestă la 20-30 ani, de obicei la femei, prin edem masiv la una sau ambele extremităţi inferioare. Uneori poate interesa şi trunchiul.

În limfedem vasele limfatice sunt dilatate, iar volumul lichidului interstiţial creşte. Pot apare tulburări trofice cutanate şi ulcere.

Leziunile secundare sunt mai frecvente şi sunt determinate de inflamaţii, sau tumori maligne. Astfel, infecţiile bacteriene sunt drenate pe cale limfatică şi pot determina limfangite şi limfadenite. Clinic limfangita se manifestă prin traiect cutanat congestiv. Extensia perilimfatică a inflamaţiei, produce celulită.

Obstrucţia vaselor limfatice determină acumularea lichidului interstiţial (limfedem obstructiv).

Poate fi de diferite cauze:

- diseminarea şi obstrucţia cu celule maligne a canalelor limfatice ganglionare;

Scanned with OKEN Scanner

- fibroze post-iradiere;
- evidări ganglionare chirurgicale;
- fibroza postinflamatorie a vaselor limfatice după infecții ale țesuturilor moi;
- filarioza determină fibroza obstructivă a vaselor limfatice și a ganglionilor, ducând la edemul extremității (elefantiazis).

6.2 PATOLOGIA CORDULUI

6.2.1. Cardiopatia ischemică

Cardiopatia ischemică cuprinde un grup de sindroame care rezultă din dezechilibrul între perfuzia miocardului și necesitățile sale de oxigen și substanțe nutritive. Este determinată de ischemie, care este mai gravă decât simpla hipoxie, deoarece pe lângă oxigen, lipsesc substanțele nutritive și nu sunt îndepărtați metaboliții.

În peste 90% din cazuri, cauza reducerii fluxului sanguin este ateroscleroza coronariană, motiv pentru care se mai numește coronaropatie sau cardiopatie coronariană. În evoluția aterosclerozei coronariene, manifestările clinice apar tardiv.

Unele condiții asociate pot agrava ischemia:
- creșterea necesităților miocardice (ex. în hipertrofie);
- scăderea TA (ex. în șoc se reduce perfuzia miocardică);
- hiopoxemie;
- creșterea frecvenței (tahicardie, hipertiroidism) care nu numai că determină necesități cardiace crescute, dar scurtează diastola și prin aceasta, determină scăderea fluxului coronarian.

Cardiopatia ischemică cuprinde patru sindroame:
- infarctul miocardic;
- angina pectorală
- cardiopatia ischemică cronică
- moartea subită de cauză cardiacă.

Patogenie

Riscul de a dezvolta cardiopatie ischemică, tipul de sindrom și evoluția depind de numărul, distribuția și gradul de stenozare prin plăci aterosclerotice a arterelor coronare și de complicațiile proprii aterosclerozei.

Peste 90% din pacienți au ateroscleroză coronariană care compromite fluxul sanguin, majoritatea prezentând una sau mai multe leziuni cu o reducere cu peste 75% a suprafeței arterei coronare.

Plăcile aterosclerotice pot fi localizate oriunde, dar predomină în primii centimetri ai ramului descendent anterior (DA) și ramului circumflex (CX) din artera coronară stângă și pe toată lungimea arterei coronare drepte (CD).

Debutul simptoamelor cardiopatiei ischemice și prognosticul depind nu numai de severitatea stenozării și numărul leziunilor, dar și de complicațiile pe care le poate suferi placa aterosclerotică.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, la majoritatea pacienților, ischemia miocardică care stă la baza sindroamelor coronariene acute (angina instabilă, infarctul miocardic, moartea subită) este precipitată de complicații acute ale plăcii, urmate de tromboză:

- hemoragie în placă cu creşterea volumului plăcii;
- ruptura sau fisurarea plăcii;
- ulcerarea plăcii.

Morfologia plăcii este în continuă schimbare, ceea ce contribuie la riscul de apariție a complicațiilor. Plăcile predispuse sunt excentrice (plăcile nu sunt uniforme de-a lungul circumferinței), au un centru ateromatos voluminos, moale, bogat în resturi necrotice şi lipide, o mare densitate de macrofage şi o suprafață fibroasă subțire. Degradarea colagenului, sub acțiunea metaloproteinazelor produse de macrofage, poate contribui mult la ruptura plăcii.

Importanța complicațiilor la nivelul plăcilor este subliniată şi de faptul că frecvent, pacienții cu infarct miocardic nu prezintă în antecedente leziuni stenozante strânse. Cele mai periculoase leziuni sunt cele moderat stenotice (50-75%), bogate în lipide, care sunt incapabile să producă angină stabilă înainte de apariția complicațiilor. Astfel de persoane sunt asimptomatice, dar riscă să dezvolte un infarct. Acest aspect este susținut de următoarele observații:

- ateromul moderat dezvoltat are o configurație complexă, cu un centru moale bine dezvoltat;
- la nivelul plăcilor care produc o stenoză importantă, scade stresul hemodinamic şi astfel scade riscul de rupere;
- ocluziile importante, dar lent dezvoltate, dau timp dezvoltării circulației colaterale cu rol protectiv;
- ischemiile ne-letale repetitive pot fi protectoare contra infarctului printr-un mecanism încă necunoscut (fenomen denumit "precondiționare").

Pentru producerea unui infarct miocardic, este critică suprapunerea trombusului, cu realizarea obstrucției arteriale totale. În angina instabilă, infarctul subendocardic sau moartea subită, de obicei obstrucția prin tromboză nu este completă. Chiar şi un trombus mural este periculos, deoarece poate fi sursă de microembolii generatoare de microinfarcte. Pe de altă parte, de la nivelul trombusului sunt generați factori de creştere pentru celulele musculare netede care vor determina creşterea volumului plăcii.

În afara plăcilor aterosclerotice şi a complicațiilor acestora, care au un rol major în dezvoltarea cardiopatiei ischemice, evoluția poate fi influențată şi de alți factori. Astfel, stimularea adrenergică, prin hipertensiunea arterială sistemică sau prin provocarea unui spasm local, poate precipita apariția acestor complicații şi poate agrava evoluția leziunilor. Vasoconstricția micşorează lumenul şi creşte forțele mecanice locale. Ea poate fi stimulată la locul de formare a ateromului de:

- agoniştii adrenergici circulanți;
- conținutul plachetar eliberat local;
- secreție diminuată de factori de relaxare endoteliali (ex. NO) față de cei de contracție (endotelin);
- mediatorii eliberați de celulele inflamatorii perivasculare.

Scanned with OKEN Scanner

• **Angina pectorală**

Angina pectorală este un complex de simptoame ale cardiopatiei ischemice caracterizat prin atacuri de durere paroxistică retrosternală sau precordială cu caracter recurent, determinate de o ischemie tranzitorie (15 secunde – 15 minute).

Angina pectorală prezintă trei aspecte:

- angina stabilă;
- angina Prinzmetal;
- angina instabilă.

- **Angina stabilă** este cea mai comună formă de angină pectorală. Este determinată de scăderea perfuziei coronariene la un nivel critic (consecință a leziunilor aterosclerotice), astfel încât miocardul devine vulnerabil la ischemie în momentul în care există şi o creştere a necesităților (ex. efort). Durerea anginoasă dispare prin repaus şi administrare de nitroglicerină. Morfopatologic se constată reduceri severe, de peste 50%, ale lumenului în cel puțin o arteră coronară. Dispoziția plăcii este şi ea importantă, deoarece atunci când ea este excentrică, terapia vasodilatatoare are efecte, prin acțiunea asupra porțiunii de perete vascular neafectată. Când placa este circumferențială, afectare întregului perete vascular are drept consecință ineficiența terapiei vasodilatatoare (fig. 6.3).
- **Angina Prinzmetal (variantă)** se manifestă prin dureri episodice care apar în repaus. Această formă se datorează spasmului coronarian. Durerile nu sunt în relație cu efortul şi dispar la administrarea de vasodilatatoare. Electrocardiografic, se caracterizează prin supradenivelare a segmentului ST, dovadă a ischemiei transmurale.
- **Angina instabilă (crescendo)** se caracterizează prin dureri care apar cu frecvență progresiv crescută, precipitate de un efort tot mai mic, adesea chiar în repaus şi care tind să dureze mai mult.

Angina instabilă este produsă de o placă ateromatoasă ruptă sau ulcerată, cu tromboză suprajacentă parțială (murală) şi posibil de embolism, vasospasm sau ambele.

Prezintă un risc crescut de infarct subsecvent, motiv pentru care este denumită şi „angină preinfarct".

Morfopatologic, angina pectorală se caracterizează prin arii de fibroză care indică episoade ischemice anterioare.

• **Infarctul miocardic**

Infarctul miocardic reprezintă o leziune miocardică ireversibilă manifestată printr-o arie de necroză cu un diametru de peste 2 cm.

Majoritatea infarctelor sunt transmurale, asociate de obicei cu ateromatoză, complicații în placă şi tromboză obstructivă.

Prin contrast, infarctele subendocardice reprezintă arii de necroză ischemică limitată la 1/3-1/2 internă a peretelui. Aceasta este zona cea mai puțin perfuzată din miocard, deci cea mai vulnerabilă la reducerea fluxului sanguin. În acest tip de infarct există ateroscleroză stenozantă difuză, dar fără modificări acute în placă şi fără tromboză. Totuşi cele două tipuri sunt în strânsă relație deoarece adeseori un infarct transmural debutează ca subendocardic. Deci şi în

Scanned with OKEN Scanner

acesta s-ar putea să existe modificări ale plăcii şi tromboză, care însă ulterior este lizată (înainte ca necroza să se extindă la toată grosimea miocardului).

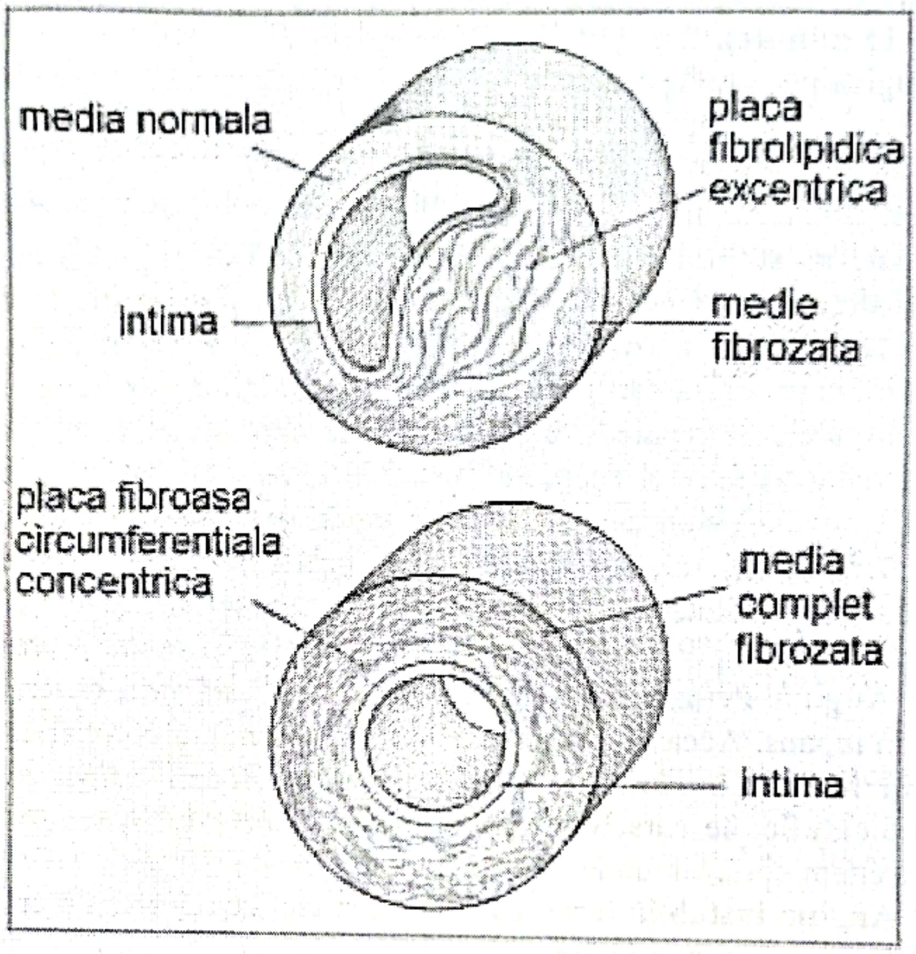


Fig. 6.3 Tipuri de plăci aterosclerotice la nivel coronarian (după Stevens A. 1995)

Infarctele subendocardice pot apare şi ca urmare a scăderii fluxului sanguin prin hipotensiune (şoc), în această situaţie fiind de obicei circumferenţiale (fig. 6.4).

Incidenţă şi factori de risc

Factorii de risc în infarctul miocardic sunt aceiaşi ca pentru ateroscleroză. De aceea frecvenţa creşte cu vârsta şi când există predispoziţie la ateroscleroză (fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, hipercolesterolemie), iar incidenţa este mai mare la bărbaţi, decât la femei.

Patogenie

În patogenia infarctului miocardic acut, **obstrucţia coronariană** reprezintă factorul decisiv.

Între ateroscleroza coronariană severă pe de o parte şi complicaţiile acute în placă, activarea plachetară, tromboză şi vasospasm pe de altă parte, există relaţii strânse, aspecte care au fost descrise anterior. Evoluţia este agravată de necesităţile cardiace crescute (hipertrofie miocardică, tahicardie) sau de hipotensiunea arterială.

Scanned with OKEN Scanner

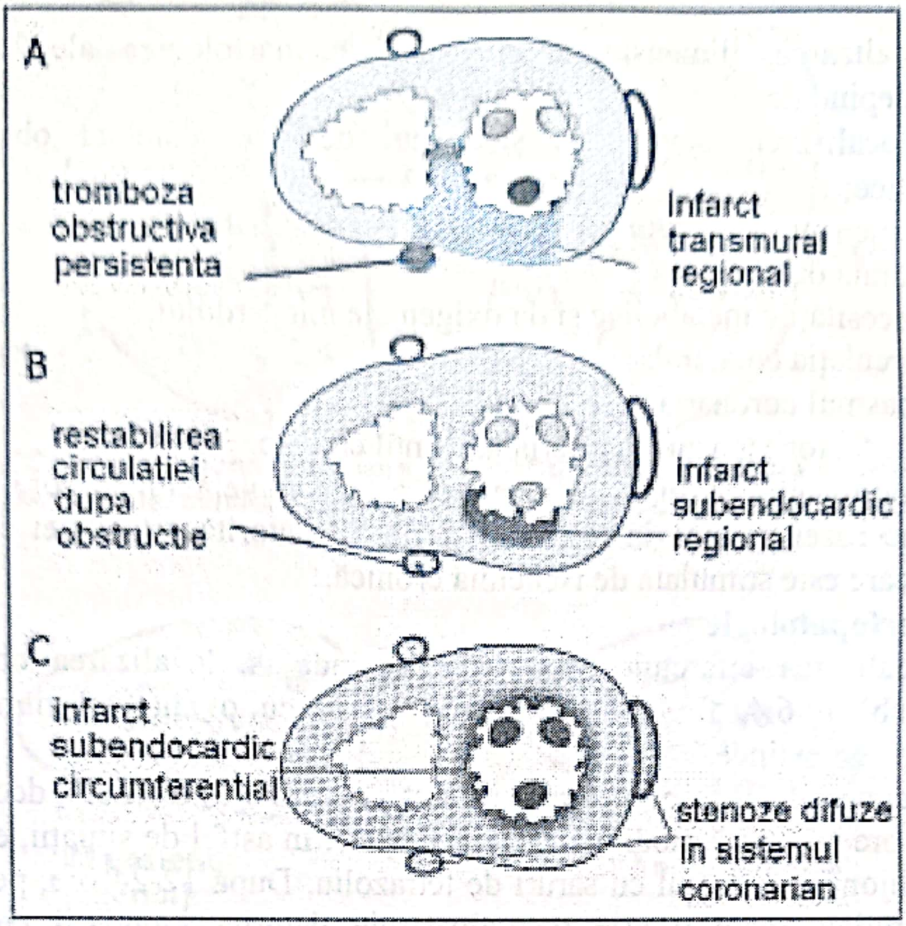


Fig. 6.4 Extinderea infarctului miocardic acut (după Stevens A. 1995)
(a: infarct transmural; b: infarct subendocardic regional; c: infarct subendocardic circumferențial)

Circulația colaterală dezvoltată în leziunile ischemice cronice cu o evoluție de lungă durată, poate asigura o protecție. **Secvența evenimentelor** este următoarea: modificarea bruscă în morfologia plăcii duce la activare și agregare plachetară, cu activarea căii extrinseci a coagulării și formarea unui trombus obstructiv. Circa 10% din cazuri nu sunt asociate cu tromboză pe ateroscleroză subjacentă, putând fi datorate vasospasmului, emboliilor (din vegetații valvulare, trombi murali) sau unor cauze necunoscute.

Evoluția ischemiei va depinde de severitatea și durata deprivării de sânge. Reducerea glicolizei aerobe și amplificarea glicolizei anaerobe se produc în câteva secunde, având drept consecință scăderea producției de ATP și acumularea de acid lactic. În 60 de secunde de ischemie, contractilitatea miocardului se pierde, putând precipita insuficiența cardiacă acută. În câteva minute apar modificări ultrastructurale (relaxare miofibrilară, depleție de glicogen, balonizarea mitocondriilor).

Toate aceste leziuni sunt reversibile. Leziunea ireversibilă apare după o ischemie de 20-40 minute, motiv pentru care realizarea reperfuziei în acest interval este foarte importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea, dimensiunile şi aspectele morfologice ale infarctului miocardic depind de:

- localizarea, severitatea şi ritmul de dezvoltare al obstrucţiilor aterosclerotice;
- dimensiunea patului vascular al arterei obstruate;
- durata ocluziei;
- necesităţile metabolice şi de oxigen ale miocardului;
- circulaţia colaterală;
- spasmul coronarian;
- alţi factori: tensiunea arterială, ritmul cardiac.

Experimental, extinderea necrozei este completă în 3-6 ore. La om, progresia necrozei se face în 6-12 ore, probabil datorită circulaţiei colaterale dezvoltate care este stimulată de ischemia cronică.

Morfopatologie

Localizarea infarctului miocardic depinde de localizarea obstrucţiei arteriale (tabelul 6.4, fig. 6.5). Infarctul, iniţial cu o anumită dimensiune, ulterior se poate extinde.

Recunoaşterea precoce a unui infarct miocardic este dificilă deoarece în primele 12 ore nu există modificări macroscopice. În astfel de situaţii, este utilă tehnica badijonării cordului cu săruri de tetrazoliu. După 12-24 ore, pe piesele fixate de rutină apare o arie roşu-albăstruie datorită inundării cu sânge. Progresiv, infarctul este mai bine delimitat, galben-palid, consistenţa devine moale, iar la 10-14 zile este delimitat de un lizereu hiperemic (ţesut de granulaţie). În intervalul 2-8 săptămâni se formează o cicatrice fibroasă.

Tabel Nr. 6.4. Localizările infarctului miocardic

Artera obstruată	Frecvenţă	Localizarea infarctului
DA	40-50%	peretele anterior al ventriculului stâng lângă apex, apex, porţiunea anterioară a septului interventricular
CD	30-40%	peretele postero-inferior al ventriculului stâng, porţiunea posterioară a septului, uneori peretele postero-inferior al ventriculului drept
CX	15-20%	peretele lateral al ventriculului stâng

(DA: ramul descendent anterior al arterei coronare stângi; CD: artera coronară dreaptă; CX: ramul circumflex al arterei coronare stângi).

Aspecte microscopice

► În primele 24 de ore nu există modificări vizibile în microscopia Optică. Pentru diagnostic se utilizează tehnici speciale: tratarea secţiunilor cu săruri de tetrazoliu, evidenţierea fucsinofiliei fibrelor miocardice lezate.

► După 24 ore apar primele aspecte ale necrozei de coagulare: picnoză nucleară, hipereozinofilie, necroza benzilor de contracţie. Încep precoce să migreze polimorfonuclearele neutrofile.

Scanned with OKEN Scanner

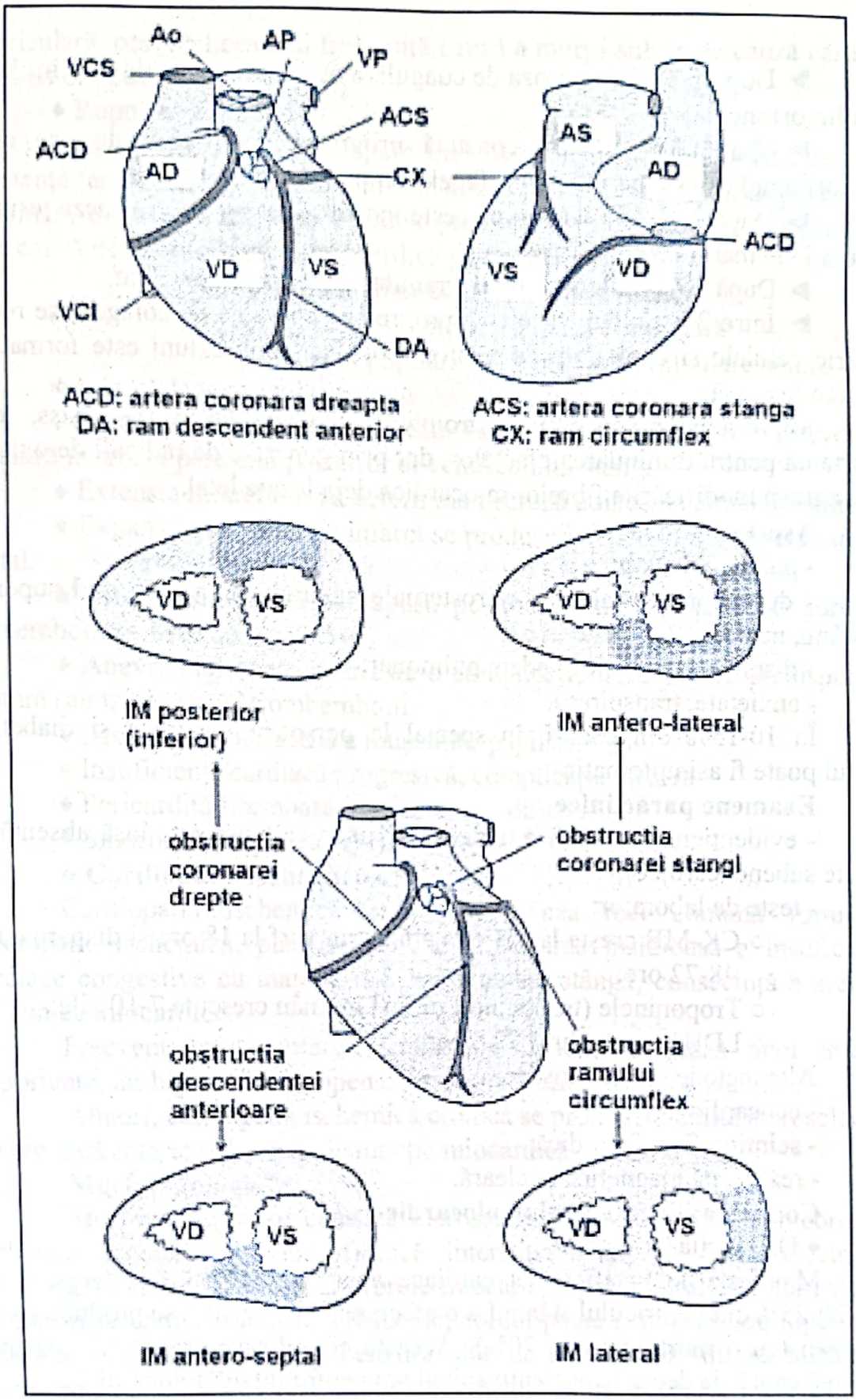


Fig. 6.5 Localizările infarctului miocardic în raport cu sediul obstrucției
(după Stevens A. 1995)
(Ao- aortă; AP- artera pulmonară; AD- atriul drept; AS- atriul stâng; VD- ventriculul drept; VS- ventriculul stâng; VCS- vena cavă superioară; VCI- vena cavă inferioară; IM- infarct miocardic)

Scanned with OKEN Scanner

► După 1-3 zile, necroza de coagulare este evidentă. Aria este infiltrată cu polimorfonucleare;

► După 3-7 zile se constată progresia lizei miocitelor de către polimorfonucleare şi apariţia macrofagelor la margini.

► După 7-10 zile, fagocitoza este în curs, începe să se formeze ţesut de granulaţie la margini.

► După 10-14 zile ţesutul de granulaţie este bine dezvoltat.

► Între 2-8 săptămâni creşte progresiv cantitatea de colagen, se reduc numeric celulele şi capilarele de neoformaţie, iar după 2 luni este formată o cicatrice fibroasă.

Reperfuzia precoce prin tromboliză, angioplastie, by pass, este importantă pentru diminuarea efectelor, dar prin generare de radicali de oxigen, poate agrava modificările fibrelor miocardice deja lezate letal.

Aspecte clinice

- puls rapid, slab;
- dureri precordiale sau retrosternale cu iradiere în membrul superior stâng, mandibulă;
- dispnee, congestie şi edem pulmonar;
- anxietate, transpiraţii.

În 10-15% din cazuri, în special la persoane vârstnice şi diabetici, debutul poate fi asimptomatic

Examene paraclinice

- evidenţierea pe EKG a undei Q de necroză (care este însă absentă în infarcte subendocardice);
- teste de laborator:
    - CK-MB creşte la 4-8 ore, atinge un vârf la 18 ore şi dispare după 48-72 ore;
    - Troponinele (troponina 1 şi TnT) rămân crescute 7-10 zile;
    - LDH1 creşte după 72 de ore.

Alte metode de diagnostic:

- ecocardiografie;
- scintigrafie miocardică;
- rezonanţă magnetică nucleară.

Complicaţiile infarctului miocardic

♦ Disfuncţia contractilă

Manifestările insuficienţei cardiace apar când există o interesare de peste 20-25% din ventriculul stâng. La o afectare de peste 40% se produce şocul cardiogen (cu o mortalitate de 70%). Această complicaţie reprezintă cea mai frecventă cauză de deces la pacienţii spitalizaţi pentru infarct miocardic.

♦ Aritmiile

Infarctul se poate complica cu tulburări de conducere sau iritabilitate miocardică: blocuri, aritmii, până la fibrilaţie ventriculară sau asistolie. Aceasta este cea mai frecventă complicaţie, putând fi determinată de factori diverşi: ischemie, hipoxie, stimulare simpatică şi parasimpatică, acidoză, tulburări hemodinamice, dezechilibre metabolice. Cea mai gravă este fibrilaţia

Scanned with OKEN Scanner

ventriculară, probabil cea mai frecventă cauză a morții subite de cauză cardiacă în prima oră post-infarct.

♦ Ruptura miocardică

Este o complicație care apare mai frecvent în primele 2-10 zile, când rezistența ariei de infarct este minimă. Se poate produce însă până la 3 săptămâni după accidentul acut. După șocul cardiogen și aritmii, reprezintă a treia cauză de deces. Ruptura miocardică poate interesa:

- peretele liber cu tamponadă cardiacă;
- septul, cu comunicare interventriculară;
- mușchii papilari cu insuficiențe valvulare acute.

♦ Infarct de ventricul drept

Infarctul de ventricul drept este rareori simptomatic, dar frecvent se asociază necrozei peretelui posterior al ventriculului stâng.

♦ Extensia infarctului va determina necroză adiacentă zonei de infarct.

♦ Expansiunea zonei de infarct se produce în special în infarctul antero-septal.

♦ Tromboza murală suprapusă pe aria de infarct, poate fi sursă de tromembolii.

♦ Anevrismul ventricular este o complicație tardivă care predispune la ruptură sau tromboză și trombembolii.

♦ Disfuncție contractilă a mușchilor papilari.

♦ Insuficiență cardiacă progresivă, complicație tardivă.

♦ Pericardită fibrinoasă localizată sau difuză.

♦ Sindrom Dressler (tardiv).

• **Cardiopatia ischemică cronică**

Cardiopatia ischemică cronică este cea mai comună formă de cardiopatie ischemică, putând duce la dezvoltarea insidioasă a insuficienței cardiace congestive cu manifestare predominant stângă, consecință a afectării ischemice miocardice.

Frecvent există infarcte anterioare. Uneori urmează unor infarcte importante, iar hipertrofia compensatorie agravează evoluția leziunilor.

Alteori, cardiopatia ischemică cronică se produce datorită aterosclerozei severe, fără infarcte, dar cu o disfuncție miocardică difuză.

Morfopatologie

Morfopatologic se constată ateroscleroză difuză a arterelor coronare. Ischemia cronică determină fibroză interstițială difuză. Ariile cicatriciale dovedesc infarctele anterioare. Fibrele miocardice pot fi atrofiate, normale sau hipertrofiate compensator. Macroscopic, cordul poate fi atrofiat sau hipertrofiat și are aspect brăzdat datorită benzilor albe de fibroză care disecă miocardul. Leziunea poartă denumirea de „Fibroză ischemică a miocardului".

• **Moartea subită de cauză cardiacă**

Reprezintă o moarte neașteptată, de cauză cardiacă (de obicei în intervalul de o oră de la debut), la o persoană fără antecedente cunoscute de suferință cardiacă. În majoritatea cazurilor este consecința și manifestarea unei cardiopatii ischemice silențioase.

Scanned with OKEN Scanner

Moartea subită poate avea şi cauze non-aterosclerotice (mai frecvent la vârste tinere):

- anomalii coronariene;
- stenoză aortică;
- prolaps de valvă mitrală;
- miocardită;
- cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă;
- hipertensiune arterială pulmonară;
- anomalii ale sistemului de conducere;
- hipertrofie izolată, hipertensivă sau de alte cauze;

Indiferent de cauză, mecanismul final este aritmia letală.

Morfopatologie

La 80-90% dintre victime se constată ateroscleroză severă (peste 75%) în una sau toate cele trei artere coronare. De obicei sunt stenoze grave (peste 90%) şi plăci complicate. În circa 40% din cazuri există şi un infarct miocardic vindecat vechi.

Doar 10-20% prezintă cauze non-aterosclerotice.

6.2.2. Inflamaţiile cordului

Afecţiunile inflamatorii ale cordului pot interesa oricare din foiţele cardiace şi pot produce deformări valvulare severe.

• Cardita reumatismală

Reumatismul articular acut (RAA) reprezintă o complicaţie inflamatorie nesupurativă cu caracter sistemic a infecţiei faringiene cu *Streptococ beta-hemolitic grup A*, caracterizată prin leziuni care pot afecta cordul, articulaţiile şi ţesutul subcutanat. Cardita reumatismală acută reprezintă cea mai importantă complicaţie, afectând 40 – 50% din pacienţi în cursul primului atac RAA şi putând evolua spre deformări valvulare cronice.

Epidemiologie

RAA afectează tipic copii cu vârste cuprinse între 5-15 ani, mai frecvent din grupuri cu nivel socio-economic scăzut. Deşi doar 2-3% din faringitele streptococice netratate se complică cu RAA, pacienţii care fac RAA sunt susceptibili la atacuri recurente cu risc ce creşte pentru atingerea cardiacă cu fiecare atac.

Etiopatogenie

În patogenia carditei reumatismale sunt implicate reacţii autoimune care se produc mai frecvent la persoane predispuse genetic: anticorpii împotriva antigenelor streptococice (ex. proteina M, carbohidrat) reacţionează încrucişat cu antigenele cardiace. Debutul simptoamelor la 2-3 săptămâni de la infecţia faringiană şi absenţa streptococilor în leziuni susţin patogenia imună a RAA.

Morfopatologie

► **Cardita reumatismală acută** este o pancardită. Microscopic se caracterizează prin leziuni inflamatorii focale denumite *granuloame Aschoff*. Evolutiv, acestea parcurg trei faze:

Scanned with OKEN Scanner

1. faza precoce (stadiul exudativ) apare în intervalul de patru săptămâni de la debutul carditei şi se caracterizează printr-un focar de necroză fibrinoidă (fibre colagene tumefiate, intens eozinofile) cu localizare perivasculară înconjurat de infiltrat inflamator cu PMN (la debut) şi celule inflamatorii cronice în proporţie mai redusă;
2. faza intermediară (stadiul granulomatos, proliferativ) este singura fază patognomonică, identificată în intervalul de 4-13 săptămâni de la debut. Focarul de necroză fibrinoidă este înconjurat de limfocite, rare plasmocite şi fibroblaste. În infiltratul inflamator se identifică două tipuri celulare particulare:
   - *celulele Anitschkow* : macrofage de talie mare cu citoplasmă abundentă şi nuclei cu cromatina dispusă central într-o bandă fină, ondulată, cu aspect de „şenilă" (celule caterpilar);
   - *celulele gigante Aschoff* (histiocite mari, multinucleate).
3. faza tardivă (stadiul de fibroză) are loc la 3-4 luni de la debut, granuloamele

Aschoff fiind înlocuite prin ţesut conjunctiv.

♦ **Endocardita reumatismală**

Endocardita este cel mai caracteristic şi periculos efect al reumatismului articular acut.

La nivelul endocardului valvular apar numeroase vegetaţii mici (1-2 mm), denumite veruci (endocardită verucoasă). Acestea reprezintă mici trombi foarte aderenţi, produşi prin precipitarea fibrinei la nivelul zonelor de ulceraţie valvulară. Subiacent, în ţesutul conjunctiv al valvulelor afectate, se identifică granuloame Aschoff şi necroză fibrinoidă. Verucile sunt localizate de-a lungul liniei de închidere valvulară şi nu afectează major activitatea cardiacă.

În atriul stâng, leziunile inflamatorii subendocardice sunt amplificate de jetul sanguin de regurgitare şi pot determina apariţia unor îngroşări endocardice focale denumite plăci *MacCallum*.

♦ **Miocardita reumatismală**

Miocardita reumatismală se caracterizează prin prezenţa granuloamelor Aschoff în interstiţiul miocardic, cu dispoziţie perivasculară. Deseori există şi o inflamaţie miocardică difuză nespecifică, precum şi un grad de necroză miocitară.

Macroscopic, aspectul este necaracteristic: dilatare uşoară, consistenţă scăzută.

♦ **Pericardita reumatismală**

Pericardita reumatismală este o inflamaţie fibrinoasă sau sero-fibrinoasă, care se vindecă în general fără urmări. Alteori se poate produce organizarea conjunctivă a exudatului, cu sechele definitive.

► **Cardita reumatismală cronică** reprezintă efectele valvulare tardive, sechele ireversibile, datorate vindecării leziunilor acute prin fibroză (stenoză, insuficienţă sau ambele).

Jumătate din cazuri interesează valvula mitrală. În cealaltă jumătate din cazuri sunt afectate, în ordine descrescătoare, valvulele:

- mitrală şi aortică;

Scanned with OKEN Scanner

- aortică;
- mitrală, aortică şi tricuspidă;
- tricuspidă;
- pulmonară.

Macroscopic, valvulele sunt îngroşate, retractate şi deformate fibroză. Frecvent apar calcificări valvulare. Comisurile sunt fuzionate deseori. Cordajele sunt fuzionate, îngroşate, scurtate. Orificiul mitral poate fi simetric stenozat, sau poate avea aspect de fantă (aspect de "bot de peşte").

Microscopic, granuloamele Aschoff sunt rareori identificate, ele fiind înlocuite prin fibroză difuză şi vase de neoformaţie care modifică morfologia normală, fără vase, a valvulei.

Efecte secundare

Stenoza mitrală sau insuficienţa mitrală au drept consecinţă dilatarea atriului stâng, cu formarea de trombi murali în 40% din cazuri. Aceştia pot fi sursă de trombembolii în circulaţia sistemică. În stenoză, ventriculul stâng este atrofiat, iar atriul stâng poate conţine până la 1 litru de sânge. Creşterea presiunii sângelui la nivelul circulaţiei pulmonare, agravată de eventuale tulburări de ritm (fibrilaţie atrială) poate determina episoade de edem pulmonar acut. În evoluţie, hipertensiunea arterială pulmonară secundară indusă de valvulopatia mitrală, determină instalarea insuficienţei cardiace drepte, cu dilatarea cordului drept şi insuficienţă tricuspidiană funcţională. În continuare, datorită cordului drept insuficient, accidentele de tip edem pulmonar acut nu se mai produc, dar apar semnele şi simptoamele caracteristice insuficienţei cardiace drepte (stază venoasă generalizată).

Aspecte clinice şi diagnostic

Diagnosticul reumatismului articular acut se stabileşte pe baza criteriilor Jones modificate, necesitând prezenţa a două criterii majore sau un criteriu major şi două minore, la care, în plus, trebuie probată şi existenţa infecţiei anterioare cu streptococ.

Criteriile majore de diagnostic sunt:
- cardita;
- poliartrita migratorie a articulaţiilor mari;
- coreea Sydenham;
- eritemul marginat;
- nodulii subcutanaţi.

Criterii minore de diagnostic sunt reprezentate de:
- reumatism articular acut sau cardită reumatismală în antecedente;
- artralgii;
- febră;
- creşterea reactanţilor de fază acută (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen);
- segment PR alungit pe EKG.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție și prognostic

Importante sunt complicațiile (sechelele) pe termen lung ale valvulopatiilor cronice: insuficiența cardiacă, endocardita infecțioasă, embolism.

Pacienții cu evidență clinică de cardită în timpul atacului de reumatism articular acut și cei cu atacuri recurente prezintă un risc crescut de valvulopatii cronice. Cu fiecare nou atac, afectarea cardiacă este progresiv agravată.

Prevenția primară se realizează prin tratamentul corect al faringitelor streptococice. Un aspect important care trebuie luat în considerare este că 1/3 din cazurile de reumatism articular acut apar după infecții streptococice inaparente clinic.

- **Endocarditele infecțioase**

Endocarditele infecțioase se produc prin colonizarea sau invazia valvulelor cardiace și a endocardului mural de către microorganisme, rezultând vegetații friabile, mari, compuse din resturi de trombus și microorganisme, des asociate cu distrucția țesutului cardiac subjacent.

Aorta, anevrismele, alte vase sanguine, protezele valvulare, pot fi și ele afectate. În majoritatea cazurilor sunt implicate bacterii, motiv pentru care, termenul utilizat în mod uzual este de „endocardite bacteriene".

În funcție de aspectul clinico-evolutiv, endocarditele infecțioase pot fi clasificate în acute și subacute.

► **Endocarditele acute** sunt infecții produse de microorganisme foarte virulente (ex. *Stafilococ auriu*) care se grefează pe valvule normale anterior. Inflamația are caracter distructiv, cu necroze și ulcerații valvulare, rupturi de cordaje. Evoluția este foarte rapidă și în 50% din cazuri decesul survine în câteva zile sau săptămâni, cu tot tratamentul aplicat.

► **Endocarditele subacute** sunt determinate de grefarea unor microorganisme cu virulență redusă (ex. Streptococ α hemolitic) la nivelul valvulelor anterior lezate. Debutul este insidios, evoluția de lungă durată, favorabilă cu tratament adecvat.

În endocardita subacută, infecția este mai puțin distructivă și vegetațiile prezintă deseori aspecte de vindecare prin fibroză.

Factori favorizanți:

- degenerescența mixomatoasă a valvei mitrale;
- stenoza valvulară calcificată;
- valvula aortică bicuspidă;
- imunodeficiența, terapia imunosupresoare, diabetul zaharat, alcoolismul, drogurile administrate i.v.

Morfopatologie

Ambele forme de endocardită infecțioasă se caracterizează prin vegetații mari, friabile, care conțin fibrină, celule inflamatorii și bacterii.

Cel mai frecvent sunt interesate valvulele aortice și mitrale.

Vegetațiile sunt deseori asociate cu distrucții valvulare, iar infecția se poate extinde în miocardul subjacent cu producere de abcese.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul vegetațiilor depinde de virulența microorganismelor, reacția gazdei şi terapia antibiotică. Astfel, în endocardita fungică, vegetațiile sunt mai mari decât în endocarditele bacteriene. În formele subacute, vegetațiile sunt mai mici şi mai rar erodează şi perforează valvulele.

Vegetațiile sunt friabile şi pot genera embolii care, atunci când germenii sunt virulenți, produc infarcte septice şi abcese.

Microscopic, deseori în endocarditele subacute, la baza vegetațiilor există țesut de granulație, dovadă a tendinței de vindecare. Pe măsura trecerii timpului, evoluează spre fibroză, calcificare, infiltrat inflamator cronic.

Endocarditele infecțioase pot prezenta complicații grave:

Complicații cardiace

- insuficiență valvulară sau stenoză, cu insuficiență cardiacă;
- abces miocardic cu posibilă perforație a aortei, a septului interventricular sau a peretelui liber; uneori exudatul purulent afectează sistemul de conducere;
- pericardită supurată.

Complicații embolice

- leziunile de la nivelul cordului stâng pot determina: infarct cerebral, infarct miocardic, infarct renal, meningită, abcese cerebrale, splenice, renale, etc.;
- leziunile de la nivelul cordului drept pot determina: infarct sau abces pulmonar, pneumonie.

Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice ale complicațiilor expuse, fiind în mod obligatoriu confirmat prin hemocultură.

• **Endocarditele ne-infecțioase**

► **Endocardita trombotică non-bacteriană**

Are origine în stări de hipercoagulabilitate (poate însoți tromboze venoase, embolii) care pot fi asociate cu alte boli, în special tumori maligne (ex. adenocarcinom mucinos pancreatic, leucemia acută promielocitară).

Condiții cu caracter favorizant pot fi reprezentate şi de alte boli debilitante, arsurile extinse, stările septice, cateterismul cardiac.

Morfopatologie

Fibrina, împreună cu plachetele şi alte componente sanguine se depun de-a lungul liniei de închidere valvulară, formând vegetații sterile, slab aderente, de dimensiuni mici, 1-5 mm.

Efectele locale sunt minime, dar detaşarea poate determina complicații embolice cu infarcte în circulația sistemică sau infarct miocardic acut.

► **Endocardita din lupusul eritematos sistemic (Libman-Sacks)**

Afectarea endocardică în LES interesează valvulele mitrală şi tricuspidă.

Macroscopic, se caracterizează prin vegetații mici (1-4 mm), solitare, granulare, sterile, pe suprafața inferioară a valvelor, iar uneori şi pe endocardul parietal sau cordaje.

Microscopic, vegetațiile sunt formate dintr-un material fibrinos fin granular, eozinofil, cu sau fără corpi hematoxilinofili. La nivel valvular există o

Scanned with OKEN Scanner

reacție inflamatorie intensă asociată cu necroză fibrinoidă. În evoluție, vindecarea leziunilor prin fibroză determină deformări valvulare.

• Degenerări valvulare determinate de calcificări

► Stenoza aortică calcifiantă

Stenoza aortică poate avea caracter congenital (este prezentă de la naştere) sau dobândit (cel mai frecvent în legătură cu vârsta, fie pe valvulă aortică bicuspidă, fie normală).

Morfologic se constată mase calcificate în valvulele aortice, care proemină în sinusurile Valsalva şi împiedică deschiderea valvulară. Calcificările pornesc în zonele de flexiune, la baze şi spre deosebire de reumatismul articular acut, nu se produce fuziunea comisurilor.

Pacienții dezvoltă hipertrofie concentrică de ventricul stâng şi pe măsură ce stenoza se agravează, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală (prin afectarea perfuziei în miocardul hipertrofiat) şi sincope. Fără intervenție chirurgicală, datorită depăşirii rapide a posibilităților adaptative ale cordului, evoluția conduce la deces.

► Calcificarea progresivă a valvelor aortice bicuspide congenital

Valvulele aortice bicuspide sunt identificate la 1-2% din populație fiind asimptomatice, dar cu risc crescut de calcificare. Producerea calcificărilor şi a stenozei vor determina aspecte similare cu cele din stenoza aortică calcificată.

► Calcificarea inelară mitrală

Se caracterizează prin prezența unor calcificări cu aspect de mase nodulare în inelul valvulei mitrale. Se constată mai frecvent la femei cu vârsta peste 60 de ani, sau la persoane cu degenerescență mixomatoasă a valvulei mitrale. Funcția valvulară nu este afectată.

► Degenerescența mixomatoasă a valvulei mitrale (prolaps de valvă mitrală)

Este valvulopatia cea mai frecventă, afectând 3-5% din populația adultă, cel mai frecvent femei tinere.

Macroscopic, valvulele sunt mărite, îngroşate şi prolabează în atriul stâng (aspect de „paraşută") în timpul sistolei. Cordajele sunt alungite şi subțiri, uneori rupte. În mod caracteristic există o dilatare a inelului mitralei. Pot fi afectate şi valvulele tricuspidă, aortică sau pulmonară.

Microscopic, se constată diminuarea stratului fibros valvular şi îngroşarea focală a stratului spongios prin depunere de material mucoid (mixomatos).

Patogenia nu este complet elucidată, ipoteza cea mai larg luată în considerare fiind că modificările valvulare apar în cadrul unei anomalii de dezvoltare a țesutului conjunctiv. În sprijinul acestei ipoteze este frecventa asociere cu sindromul Marfan determinat de mutații ale genei care codifică fibrilina.

Clinic, majoritatea pacienților sunt asimptomatici, afecțiunea fiind descoperită accidental.

Complicațiile sunt rare, dar pot fi deosebit de serioase: endocardită infecțioasă, insuficiență mitrală, infarcte sistemice produse prin embolii de la nivelul trombilor valvulari sau atriali, aritmii atriale sau ventriculare.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.3. Bolile miocardului

• **Cardiomiopatii**

Cardiomiopatiile sunt boli cardiace rezultate din afectarea primară a miocardului. Frecvent, cardiomiopatiile sunt idiopatice (fără o cauză cunoscută), alteori au o cauză specifică. Numeroşi autori utilizează acest termen doar când nu există o cauză identificabilă, aspectele clinico-patologice ale acestor cazuri sunt însă similare cu cele în care etiologia este cunoscută, cu afectare directă, sau indirectă (în cadrul unor boli extracardiace) a miocardului. Pe de altă parte, într-o serie de cazuri considerate idiopatice, s-au constatat modificări genetice care afectează metabolismul miocardic şi explică leziunile constatate.

Aspectele clinice şi patologice identifică trei tipuri de cardiomiopatii (fig. 6.6).

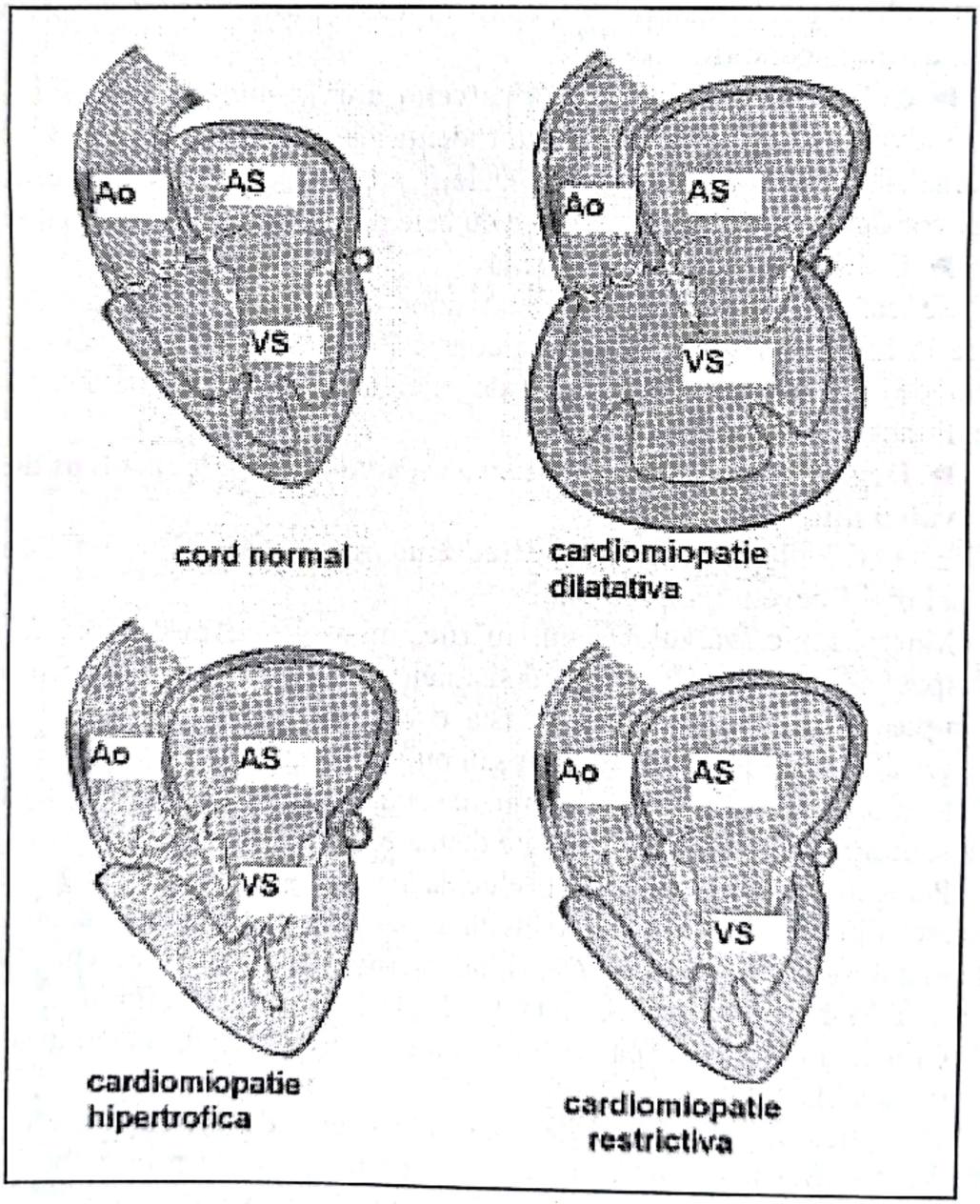


Fig. 6.6 Tipuri de cardiomiopatii (după Cotran et al 1999)

Scanned with OKEN Scanner

1. cardiomiopatia dilatativă;
2. cardiomiopatia hipertrofică;
3. cardiomiopatia restrictivă.

Diagnosticul este confirmat prin biopsie miocardică transvenoasă de la nivelul cordului drept.

1. Cardiomiopatia dilatativă (congestivă)

Este cea mai frecventă formă (90% din cazuri). Se caracterizează prin hipertrofie cardiacă progresivă, dilatare şi disfuncţie sistolică (cordul este hipocontractil).

Aceste aspecte clinico-patologice pot fi constatate în contexte etiopatogenice diferite:

- miocardite (ex. miocardita produsă de virusul Coxackie B);
- toxice: alcool (acetaldehidă), doxorubicin;
- asociată sarcinii, probabil cu etiologie multifactorială;
- genetică (20-30%):
  - deleţii ale genelor mitocondriale şi afectarea fosforilării oxidative;
  - mutaţii ale genelor pentru enzimele implicate în oxidarea acizilor graşi;
  - mutaţii ale genelor pentru distrofină.
- alte cauze: hemocromatoză, anemie cronică, sarcoidoză
- idiopatică.

Morfopatologie

Macroscopic, cordul are o greutate de 2-3 ori mai mare, atriile şi ventriculii sunt dilatate, iar în ventriculul stâng se pot forma trombi murali. Pereţii ventriculari pot fi hipertrofiaţi, uneori însă, dilatarea poate masca acest proces, ei apărând de grosime normală sau chiar mai subţiri decât normal.

Microscopic, aspectul este nespecific, constatându-se fibroză interstiţială, fibre miocardice hipertrofiate sau atrofiate, vacuolizări celulare.

Clinic, pacienţi prezintă insuficienţă cardiacă lent progresivă şi frecvent necesită transplant cardiac.

2. Cardiomiopatia hipertrofică

Cardiomiopatia hipertrofică mai este denumită şi stenoză subaortică hipertrofică idiopatică sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Se caracterizează prin hipertrofie miocardică cu afectarea umplerii diastolice. Cordul este hipercontractil şi sistola nu este afectată. În unele cazuri există şi obstrucţie intermitentă a ejecţiei ventriculului stâng.

Etiopatogenie

În majoritatea cazurilor de cardiomiopatie hipertrofică sunt identificate mutaţii ale genelor care codifică proteine ale sarcomerelor, ele prezentându-se ca boli familiale cu transmitere autozomal dominantă. Alte cazuri apar sporadic, dar şi acestea ar putea avea caracter familial, cu transmitere autozomal recesivă.

Morfopatologie

Macroscopic, cordul este mult hipertrofiat fără a fi dilatat, iar septul interventricular este îngroşat (hipertrofie septală asimetrică). Datorită

Scanned with OKEN Scanner

hipertrofiei masive, umplerea ventriculului stâng este redusă şi presiunea sanguină retrogradă crescută. La aceste aspecte, se adaugă obstrucţia fluxului din ventriculul stâng.

Microscopic, se constată hipertrofia şi dezorganizarea fibrelor miocardice, fibroză interstiţială, îngroşarea valvulei mitrale şi a endocardului ventriculului stâng. Clinic, pacienţii prezintă semne şi simptoame de insuficienţă cardiacă stângă, dureri anginoase şi frecvent se supraadaugă fibrilaţie atrială, care favorizează formarea de trombuşi, sursă de trombembolii în circulaţia sistemică. Alte complicaţii importante sunt endoardita infecţioasă la nivelul valvulei mitrale, aritmiile ventriculare şi moartea subită.

3. Cardiomiopatia restrictivă

Cardiomiopatia restrictivă este cea mai rară formă de cardiomiopatie. Se caracterizează prin scăderea primară a complianţei ventriculare, ceea ce determină o umplere diastolică deficitară, fără afectarea funcţiei sistolice.

Cardiomiopatia restrictivă poate fi idiopatică sau secundară unor boli care afectează miocardul: iradiere, amiloidoză, sarcoidoză, tumori, acumulare de produşi din erori înnăscute de metabolism.

Morfopatologie

În forma idiopatică, macroscopic, ventriculii sunt hipertrofiaţi sau de dimensiuni normale, fără a fi dilataţi. Miocardul este ferm. Ambele atrii sunt dilatate.

Microscopic se caracterizează prin fibroză interstiţială. În cazurile cu o cauză specifică, aspectele morfologice diferă în funcţie de etiologie.

• Miocardite

Miocarditele sunt definite ca procese inflamatorii ale miocardului asociate cu lezarea fibrelor miocardice.

Etiopatogenia miocarditelor este variată:

- infecţii: virusuri, chlamidii, rickettsii, bacterii, fungi, protozoare, helminţi;
- boli imune: postviral, reumatism articular acut, lupus eritematos sistemic, hipersensibilitate la medicamente, rejet de transplant;
- postiradiere;
- medicamente: doxorubicin, adriamicin;
- idiopatice: sarcoidoza, miocardita Fiedler:

► Miocardita acută virală

Este determinată mai frecvent de enterovirusuri (ex. virusul *Coxsackie B*); alte virusuri incriminate pot fi: cytomegalovirus, HIV, influenza.

Clinic, poate evolua fie asimptomatic, fie cu afectarea funcţiei cardiace.

Patogenie

În infecţia acută cu enterovirusuri, acestea se multiplică intestinal şi apoi sunt circulate în timpul unui episod de viremie determinând însămânţare la nivel cardiac. În această etapă, virusul poate fi identificat în culturi din miocard. În infecţia cronică leziunile au bază imună şi virusul nu mai poate fi identificat (culturile sunt negative).

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

Macroscopic, cordul este palid, flasc, fără aspecte specifice de diagnostic. Compartimentele cardiace sunt dilatate.

Microscopic, se constată infiltrate inflamatorii nespecifice cu celule mononucleate, asociate cu edem interstițial, degenerări celulare și necroze miocitare izolate.

În miocarditele infecțioase de alte etiologii pot să apară și alte aspecte:

- bacteriile, Actinomices israeli și fungii determină abcese miocardice.
- în tuberculoză, sarcoidoză, bruceloză și micoze se identifică granuloame.

► **Miocardita Fiedler (miocardita cu celule gigante)**

Miocardita Fiedler reprezintă o inflamație miocardică de etiologie necunoscută care afectează predominant tineri de sex masculin (12-17 ani) și care are o evoluție rapidă spre deces.

Macroscopic, cordul este dilatat, hipertrofiat, cu trombi murali și arii de necroză.

Microscopic, se constată infiltrat inflamator interstițial cu macrofage, limfocite, plasmocite, eozinofile și celule gigantice multinucleate. Necroza miocitară este deseori extinsă.

Clinic, pacienții prezintă insuficiență cardiacă rapid progresivă, aritmii, embolii și uneori moarte subită.

6.2.4. Bolile pericardului

• **Pericardite**

La nivelul sacului pericardic se pot produce acumulări în contexte etiopatogenice și cu aspecte diferite:

- transudat (insuficiență cardiacă dreapta);
- sânge (hemopericard);
- exudat (în inflamații).

Inflamațiile pericardului visceral sau parietal, cu sau fără afectare miocardică asociată poartă denumirea de **pericardite.**

Etiologie

- infecțioasă: virusuri, bacterii piogene, tuberculoză, fungi, paraziți;
- mediată imun: reumatism articular acut, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, sindrom Dressler, medicamente;
- alte cauze: infarct miocardic acut, uremie, neoplasme, iradiere, traumatisme.

Cel mai frecvent, inflamația pericardului este asociată unei boli extracardiace sau apare în cadrul unei boli de sistem. Pericarditele primare sunt rare, de obicei în cadrul unei afectări duble, miocardice și pericardice, de obicei de origine virală (miocardopericardită). În majoritatea cazurilor pericardita este acută, unii factori însă pot determina și inflamație cronică (ex. tuberculoza).

Scanned with OKEN Scanner

▶ **Pericardita acută**

În raport cu tipul exudatului inflamator acumulat în cavitatea pericardică, pericarditele acute pot fi de mai multe tipuri:

- **Pericardita seroasă** se caracterizează prin acumulare lentă, în cantitate redusă (50-200 ml) de fluid bogat în proteine şi rare celule inflamatorii. Este determinată de inflamaţii ne-infecţioase (ex. RAA, LES, uremie) sau poate fi o formă de debut a unei infecţii bacteriene de vecinătate extinsă la pericard. Etiologia poate fi şi virală.
- **Pericarditele serofibrinoasă şi fibrinoasă** reprezintă formele cel mai frecvent întâlnite.

Etiologia este variată: reumatism articular acut, lupus eritematos sistemic, uremie, infarct miocardic acut, sdr. Dressler, iradiere, etc. Morfologic, în pericardita fibrinoasă, suprafaţa pericardică este acoperită de un material granular sau vilos, cenuşiu (fibrină), aspect comparat cu „feliile de pâine cu unt dezlipite" sau cu „limba de pisică". Clinic este evidentă frecătura pericardică. În pericardita serofibrinoasă se acumulează în plus o cantitate de fluid seros, turbid, uneori hemoragic, care destinde pericardul parietal. Zgomotele cardiace vor fi asurzite, frecătura pericardică nu mai este audibilă şi apar semne de insuficienţă cardiacă hipodiastolică.

- **Pericardita purulentă** este produsă de microorganismele piogene. Sursa acestora poate fi de la procese inflamatorii de vecinătate prin extensie directă (pleurezie, mediastinită, pneumonie, miocardită) sau da la distanţă, cu vehicularea germenilor pe cale hematogenă sau limfatică. Uneori cauza este iatrogenă, însămânţarea având loc în timpul unei intervenţii chirurgicale. Morfopatologic, în cavitatea pericardică se acumulează exudat purulent în cantitate variabilă (400-500 ml), suprafeţele pericardice sunt congestive, granulare. Organizarea conjunctivă a exudatului poate determina în evoluţie o pericardită constrictivă.
- **Pericardita cazeoasă** se caracterizează prin acumulare de material cazeos în cavitatea pericardică. Este de etiologie tuberculoasă, prin extensia bacililor de la ganglionii traheobronşici de vecinătate. Aspectele macroscopice şi microscopice sunt similare cu cele din alte localizări.
- **Pericardita hemoragică** este cel mai frecvent de etiologie malignă sau tuberculoasă. Exudatul acumulat este bogat în hematii, iar în tumori, conţine celule neoplazice.

În evoluţie, pericarditele acute se vindecă cu rezoluţia exudatului inflamator sau acesta poate fi organizat conjunctiv. În raport cu amploarea organizării conjunctive pot apare sechele definitive cu semnificaţie clinică deosebită:

- aderenţe slabe între cele două foiţe pericardice, fără o afectare importantă a mecanicii cardiace (pericardită adezivă);
- aderenţe extinse şi la structurile mediastinale (mediastinopericardită adezivă);
- aderenţe strânse între foiţele pericardice (pericardită constrictivă).

În ultimele două situaţii, activitatea cardiacă este grav afectată.

Scanned with OKEN Scanner

► **Mediastinopericardita adezivă** poate apare după pericardite tuberculoase, supurate, post-iradiere sau după intervenţii chirurgicale cardiace. Se caracterizează prin aderenţe fibroase atât între foiţele pericardice, cât şi între pericardul parietal şi structuri mediastinale de vecinătate. Activitatea cardiacă este împiedecată prin afectarea sistolei. În evoluţie cordul va suferi hipertrofie şi dilatare cu instalarea semnelor de insuficienţă cardiacă.

► **Pericardita constrictivă** (*concretio cordis*) presupune aderenţe ferme între pericardul visceral şi cel parietal, cordul apărând învelit de un ţesut fibros dens, uneori calcificat, care se opune relaxării diastolice. Pacienţii prezintă semne de insuficienţă cardiacă hipodiastolică, dar fără hipertrofie şi dilatare.

Tratamentul este chirurgical (pericardectomie).

6.2.5. Angiocardiopatii congenitale

Angiocardiopatiile congenitale reprezintă anomalii structurale ale cordului şi vaselor mari, prezente la naştere ca rezultat al unei dezvoltări embrionare incomplete sau greşite. Pot fi clasificate în trei categorii:

1. defecte asociate cu şunt sanguin de la stânga, la dreapta;
2. defecte asociate cu şunt sanguin de la dreapta, la stânga;
3. defecte fără şunt.

1. Anomalii congenitale cu şunt de la stânga, la dreapta şi cianoză tardivă

Acest tip de anomalii sunt iniţial necianogene, cianoza apărând tardiv, în momentul producerii hipertensiunii pulmonare care determină inversarea şuntului (*complex Eisenmenger*).

În această clasă sunt cuprinse următoarele entităţi:

• **Persistenţa canalului arterial**

În timpul vieţii fetale, canalul arterial conectează artera pulmonară (sau ramul ei stâng), la aortă. În acest mod sângele fetal a cărui oxigenare se produce în placentă, şuntează pulmonii care sunt în curs de dezvoltare. După naştere, odată cu expansiunea pulmonară şi creşterea concentraţiei oxigenului arterial, are loc contracţia canalului şi transformarea sa, în aproximativ 2 luni, într-un cordon fibros. Dacă nu se produce închiderea, sângele aortic pătrunde în circulaţia pulmonară pe care o supraîncarcă şi în acelaşi timp, deprivează circulaţia sistemică (fig. 6.7).

Tratamentul este chirurgical sau medical prin administrare de inhibitori ai sintezei de prostaglandine (Indometacin). Uneori, când se asociază malformaţii care presupun obstrucţii severe ale fluxului sanguin pulmonar sau sistemic, păstrarea deschisă a canalului arterial permite supravieţuirea. În acest scop se administrează Prostaglandină E.

Scanned with OKEN Scanner

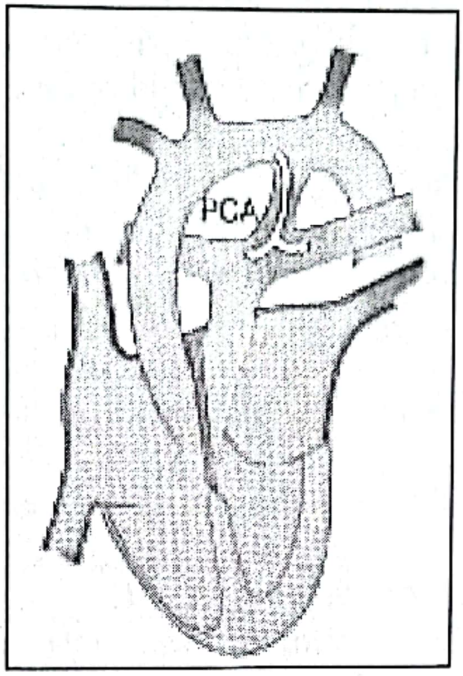


Fig. 6.7 Persistenta canalului arterial

- **Defectul septal atrial (DSA)**

Reprezintă o incompletă separare a atriilor, fiind cea mai frecventă anomalie congenitală care, permițând supraviețuirea, este diagnosticată la persoane adulte (fig. 6.8).

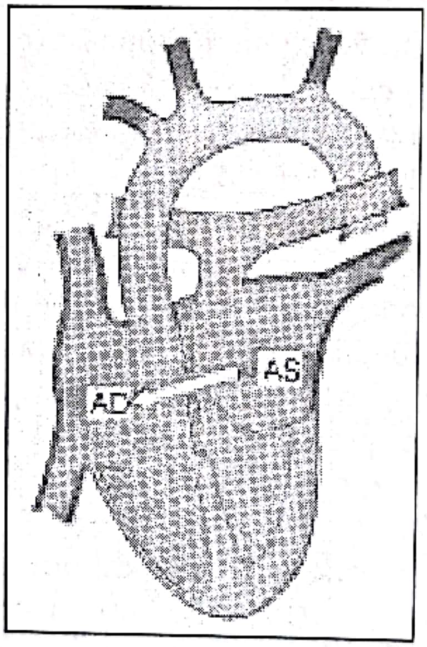


Fig. 6.8 Defect septal atrial (DSA)

În 90% din cazuri este de tip *ostium secundum* (închidere incompletă la nivelul *fossei ovalis*). Asocierea cu stenoză mitrală este cunoscută sub denumirea de sindrom *Lutembecher*. Defectul tip *ostium primum* (5% din cazuri) este localizat adiacent valvulelor atrio-ventriculare, iar defectul tip sinus venos (5% din cazuri), se localizează în vecinătatea pătrunderii venei cave

Scanned with OKEN Scanner

superioare. Şuntarea sângelui se face de la stânga, la dreapta (din compartimentul de presiune crescută, spre cel cu presiune redusă). Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, fiind diagnosticate după 30 de ani. Hipertensiunea pulmonară ireversibilă complică rar evoluția. Tratamentul chirurgical, cu închiderea defectului, este indicat înaintea inversării şuntului şi previne complicațiile (insuficiență cardiacă, embolii paradoxale, boli vasculare pulmonare ireversibile).

- **Defectul septal ventricular (DSV)**

Defectul septal ventricular este cel mai frecvent tip de anomalie congenitală cardiacă. Deseori se asociază cu alte defecte (ex. *tetralogie Fallot*). Constă într-o comunicare la nivelul septului interventricular (fig. 6.9) localizată în porțiunea membranoasă (DSV membranos, constatat în 90% din cazuri), musculară (DSV muscular) sau imediat sub orificiul arterei pulmonare (DSV infundibular). Comunicările mici se pot închide spontan sau sunt bine tolerate ani de zile. Defectele largi permit şuntarea unui volum important de sânge, cu hipertrofie, dilatare ventriculară dreaptă şi hipertensiune pulmonară chiar de la naştere, decesul producându-se precoce în copilărie. Este indicată închiderea chirurgicală la vârsta de 1 an, înaintea instalării hipertensiunii pulmonare ireversibile.

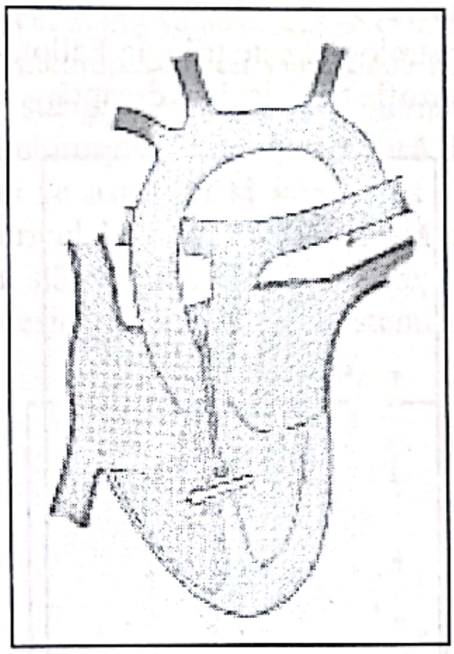


Fig. 6.9 Defect septal ventricular

- **Defectul septal atrioventricular (DSAV)**

DSAV constă într-o închidere incompletă a septului atrioventricular asociată cu o formare defectuoasă a valvulelor tricuspidă sau mitrală. Poate fi parțial (DSA asociat cu anomalie a valvulei mitrale anterioare care determină insuficiență mitrală), sau total (DSA fuzionat cu DSV şi valvă atrioventriculară comună, astfel încât toate compartimentele cardiace comunică). Frecvent apare în cadrul sindromului Down. Actual este corectabil chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

2. Anomalii congenitale cu şunt de la dreapta la stânga şi cianoză precoce

Acest defecte sunt mai rare.

• **Tetralogia Fallot**

Tetralogia Fallot constă în următoarele defecte asociate (fig. 6.10):

- DSV;
- Dextropoziția aortei (aorta „călare pe sept" primeşte sânge din ambii ventriculi);
- Stenoză pulmonară;
- Hipertrofie ventriculară dreaptă.

Cordul este foarte mult mărit datorită hipertrofiei ventriculare drepte.

Evoluția şi prognosticul depind de severitatea stenozei pulmonare. Dacă stenoza este strânsă, copilul poate supraviețui numai cât timp canalul arterial rămâne deschis, deoarece astfel, sângele din aortă pătrunde în circulația pulmonară.

Complicațiile importante sunt: endocardita infecțioasă, infarctele cerebrale, abcesele cerebrale.

Tratamentul chirurgical constă în închiderea defectului septal şi corectarea stenozei pulmonare.

O variantă rară a tetralogiei este trilogia Fallot. Aceasta constă în DSA, stenoză pulmonară şi hipertrofie ventriculară dreaptă.

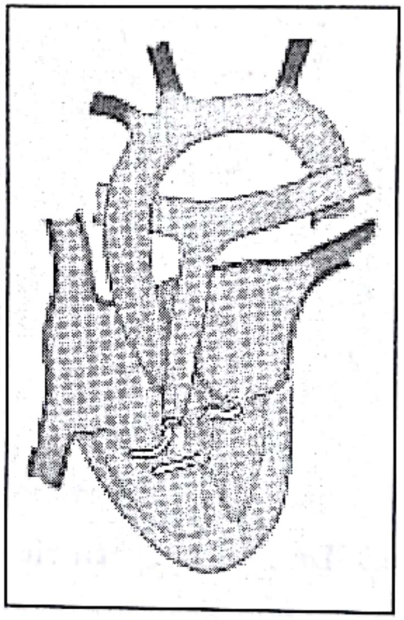


Fig. 6.10 Tetralogia Fallot

• **Trunchiul arterial persistent**

Acest defect se caracterizează prin existența unei singure artere mari care vehiculează sânge din ambii ventriculi în asociere cu DSV (fig. 6.11). Datorită amestecului de sânge, pacienții prezintă cianoză precoce şi au risc de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

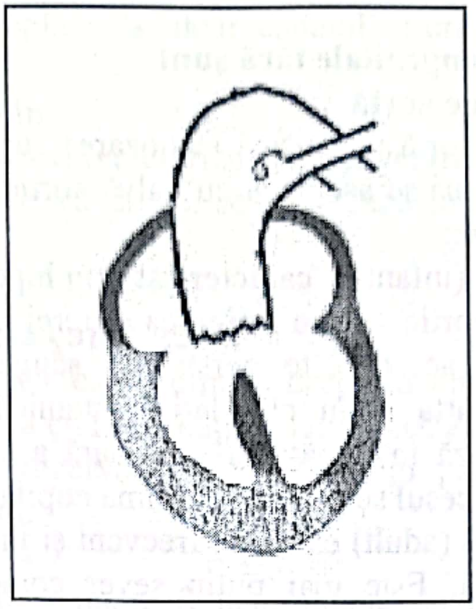


Fig. 6.11 Trunchi arterial persistent (comun)

- **Transpoziția vaselor mari**

În această situație, aorta are originea în ventriculul drept şi se află în poziție anterioară, iar pulmonara în ventriculul stâng (fig. 6.12). Ventriculul drept se hipertrofiază, iar cel stâng se atrofiază. Rezultatul va fi separarea marii şi micii circulații, aspect incompatibil cu viața dacă nu există şi o comunicare între cordul drept şi cel stâng. Aceasta este denumită forma *necorectată* de transpoziție. Tratamentul chirurgical este indicat încă din primele săptămâni de viață. În forma *corectată* se asociază şi inversarea ventriculilor, astfel încât aorta are originea în ventriculul drept care comunică cu atriul stâng, iar artera pulmonară din ventriculul stâng conectat la atriul drept. Hipertrofia ventriculară dreaptă poate menține presiunea circulatorie sistemică şi supraviețuirea este posibilă.

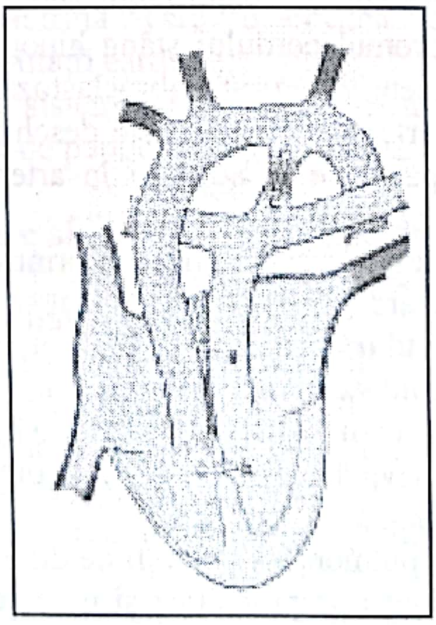


Fig. 6.12 Transpoziția vaselor mari

Scanned with OKEN Scanner

3. Anomalii congenitale fără şunt

• Coarctaţia de aortă

Coarctaţia de aortă semnifică stenozarea segmentului distal al arcului aortic. În 50% din cazuri se asociază cu valvă aortică bicuspidă. Sunt descrise două tipuri de coarctaţie:

- tipul preductal (infantil), caracterizat prin hipoplazia şi stenoza severă a segmentului aortic dintre originea arterei subclaviculare şi canalul arterial. Dacă acesta este persistent, sângele din artera pulmonară pătrunde în aortă şi în circulaţia sistemică, simptomatologia apare precoce (cianoză în jumătatea inferioară a corpului). Fără intervenţie chirurgicală decesul se petrece în prima copilărie.
- tipul postductal (adult) este mai frecvent şi interesează un segment mai scurt din aortă. Este mai puţin sever comparativ cu tipul infantil. Stenoza, de diferite grade, este localizată distal de canalul arterial, care în mod tipic este închis. Clinic pacienţii prezintă hipertensiune la nivelul extremităţilor superioare, hipotensiune şi puls slab la nivelul extremităţilor inferioare. Între ramurile aortice precoarctaţie şi cele postcoarctaţie se dezvoltă o circulaţie colaterală, arterele intercostale şi mamare interne fiind destinse. Complicaţiile pot fi redutabile: insuficienţă cardiacă congestivă, endarterită infecţioasă în zona afectată, disecţie de aortă, anevrisme cerebrale berrz rupte. Tratamentul chirurgical (rezecţia segmentului stenotic şi anastomoza capetelor aortice) are rezultate foarte bune.

• Stenoza aortică

Există trei forme de stenoză aortică:

- **forma valvulară** este cea mai frecventă şi se caracterizează printr-o singură comisură în valvula aortică (valvulă bicuspidă). În stenoza severă sau atrezia aortică, ventriculul stâng şi aorta ascendentă sunt hipoplazice (sindromul cordului stâng hipoplazic). Uneori endocardul ventricular este dens, îngroşat (fibroelastoză endocardică). În această situaţie, canalul arterial trebuie să fie deschis pentru ca o cantitate de sânge să poată pătrunde în aortă şi în arterele coronare. Decesul se produce în prima săptămână de viaţă;
- **forma subvalvulară** se caracterizează printr-un inel valvular îngroşat sau un ţesut endocardic fibros dens imediat sub valvule;
- **forma supravalvulară** în care peretele aortei ascendente este mult îngroşat, iar lumenul stenozat.

În ultimele două situaţii, ventriculul stâng se hipertrofiază.

Exceptând forma severă, stenozele aortice sunt bine tolerate.

• Stenoza pulmonară

Stenoza şi atrezia pulmonarei poate fi de diferite grade, de la uşoară, la severă. Formele uşoare sunt asimptomatice şi nu afectează supravieţuirea. Cu cât stenoza este mai strânsă, cu atât cianoza apare mai precoce şi este mai severă. În atrezie, nu există comunicare între ventricul şi artera pulmonară,

Scanned with OKEN Scanner

ventriculul drept este hipoplazic şi doar canalul arterial permite sângelui să ajungă la plămâni.

• **Anomalia Ebstein**

Constă în deplasarea valvulei tricuspide în ventriculul drept.

Ventriculul drept se va dilata, se instalează insuficienţa cardiacă, pot apare aritmii.

6.2.6. Insuficienţa cardiacă

Insuficienţa cardiacă este definită drept incapacitatea cordului de a pompa sânge în concordanţă cu necesităţile metabolice ale ţesuturilor.

Prognosticul este rezervat, doar 50% din pacienţi supravieţuind o perioadă mai lungă de 5 ani.

Etiopatogenie

Insuficienţa cardiacă poate fi determinată de cauze diverse, grupate astfel:

- cauze care determină scăderea contractilităţii şi afectează funcţia de pompă (ex. infarctul miocardic);
- cauze care determină creşterea cererii de efort cardiac: presiune crescută sau volum crescut (ex. hipertensiunea arterială, valvulopatii).

Cordul se poate adapta printr-o serie de mecanisme care, atunci când sunt depăşite, se instalează insuficienţa cardiacă Aceste mecanisme sunt:

- legea Frank-Starling care presupune stimularea contractilităţii miocardice în prezenţa unui volum de umplere crescut, sau a dilatării,
- hipertrofia miocardică asociată sau nu cu dilatarea compartimentelor determină creşterea volumului de ţesut contractil;
- activarea sistemelor neuroumorale:
  * norepinefrina care determină creşterea frecvenţei şi contractilităţii cardiace;
  * activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
  * eliberare de peptid natriuretic atrial.

Clasificare

Din punct de vedere al instalării şi evoluţiei, insuficienţa cardiacă poate fi acută sau cronică.

• **Insuficienţa cardiacă acută**

Insuficienţa cardiacă acută presupune un debut brusc al simptomatologiei. Funcţia de pompă a cordului devine în mod brutal insuficientă, sângele nu mai este evacuat, compartimentele cardiace se dilată. Evenimentele se petrec foarte rapid şi mecanismele compensatorii nu au timp să acţioneze. Instalarea consecutivă a colapsului circulator poartă denumirea de „şoc cardiogen".

Scanned with OKEN Scanner

• **Insuficiența cardiacă cronică**

Insuficiența cardiacă cronică presupune o amplificare progresivă în timp a deficitului de pompă.

În raport cu predominanța simptoamelor legate de o perfuzie tisulară deficitară sau de staza din spatele cordului insuficient, insuficiența cardiacă poate fi:

• **Insuficiență cardiacă anterogradă** caracterizată prin scăderea volumului de sânge ejectat şi scăderea perfuziei tisulare.

• **Insuficiență cardiacă retrogradă** caracterizată prin creşterea presiunii de umplere a cordului, cu producerea congestiei venoase.

În raport cu partea de cord interesată, insuficiența poate fi:

• **Insuficiență cardiacă stângă** care are ca manifestare staza pulmonară.

• **Insuficiență cardiacă dreaptă**, manifestată prin stază venoasă sistemică.

• **Insuficiență cardiacă globală (biventriculară).**

Morfopatologie

► **Insuficiența cardiacă stângă**

Insuficiența cardiacă stângă este determinată cel mai frecvent de:

- hipertensiunea arterială;
- valvulopatii aortice şi mitrale;
- boli care afectează miocardul.

Morfopatologic, se caracterizează prin următoarele modificări:

- La nivelul cordului, ventriculul stâng este hipertrofiat, dilatat (cu excepția stenozei mitrale şi a altor boli cu caracter restrictiv). Dilatarea secundară a atriului stâng poate determina fibrilație atrială care duce la agravarea insuficienței cardiace şi risc de tromboză atrială cu consecințe tromboembolice. În ventriculul stâng dilatat, reliefurile musculare sunt aplatizate. Stenoza mitrală nu se asociază cu hipertrofie ventriculară stângă.

- La nivelul pulmonului, creşte presiunea în venele pulmonare, cu transmitere retrogradă în circulația capilară şi arterială pulmonară. Pulmonul este mărit de volum, congestionat, edemațiat, cu lichid de edem şi siderofage (celule ale insuficienței cardiace) în spațiile alveolare. În staza de lungă durată, pulmonul capătă o consistență fermă prin dezvoltarea fibrozei septale şi este închis la culoare datorită acumulării de hemosiderină (indurație brună).

- La nivel renal scade perfuzia, determinând stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu retenție hidrosalină care poate contribui la instalarea edemului pulmonar. Când perfuzia renală este grav afectată, se produce retenție de produşi azotați cu instalarea azotemiei prerenale.

- La nivel cerebral, prin scăderea perfuziei, se produce encefalopatie hipoxică.

► **Insuficiența cardiacă dreaptă**

Insuficiența cardiacă dreaptă este cel mai frecvent consecința insuficienței cardiace stângi prin intermediul hipertensiunii pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența cardiacă dreaptă izolată este rară, dezvoltată în special în contextul hipertensiunii pulmonare primare (cord pulmonar), manifestare a bolilor pulmonare care evoluează cu fibroză şi afectarea patului vascular.

În insuficiența cardiacă dreaptă se constată următoarele modificări morfopatologice:

- La nivelul cordului, ventriculul şi atriul drept sunt hipertrofiate şi dilatate, reliefurile musculare aplatizate.
- Ficatul este mărit de volum (hepatomegalie de stază), cu aspect pestriț datorat alternării de arii congestive şi arii de steatoză. În timp, ca urmare a necrozelor hemoragice pericentrolobulare şi a înlocuirii lor cu fibroză, se dezvoltă scleroza cardiacă (ciroză cardiacă).
- Datorită presiunii crescute în circulația portală se produc splenomegalie şi ascită.
- Staza renală pronunțată determină retenție de fluide şi azotemie.
- Congestia pasivă şi hipoxia cerebrală produc encefalopatie hipoxică.
- Transudat pleural şi pericardic.
- Edeme periferice cu caracter gravitațional (maleolare, pretibiale) care se pot generaliza (anasarcă).

► **Insuficiența cardiacă globală**

În insuficiența cardiacă biventriculară, modificările morfologice, semnele şi simptoamele clinice reunesc aspectele descrise mai sus pentru insuficiența cardiacă stângă şi respectiv, dreaptă.

Scanned with OKEN Scanner

7 PATOLOGIA PULMONULUI ŞI CĂILOR RESPIRATORII

7.1. INFLAMAŢIILE CĂILOR RESPIRATORII

7.1.1. Inflamaţiile căilor aeriene superioare

Inflamaţiile tractului respirator superior (rinitele, sinuzite, laringitele, traheitele) sunt frecvente, dar uşoare, tranzitorii, având de obicei o etiologie virală (rhinovirusuri, virusul sincițial respirator, paragripale, echovirus, coxsckie) şi mai rar bacteriană (H. Influenzae).

- Rinitele pot fi determinate şi de alergeni (ex. febra de fân), inflamaţia având la bază reacţii de hipersensibilizare de tip I şi III. Prafurile şi gazele iritante pot fi şi ele implicate. Se manifestă prin inflamaţie cataralã, care poate deveni mucopurulentă în situaţia suprainfecţiilor bacteriene. Rinitele repetate pot determina formarea polipilor nazali (mucoasă edematiată cu o stromă laxă, infiltrată cu celule inflamatorii şi glande mucoase hiperplaziate, dilatate chistic.
- Sinuzitele acute se caracterizează printr-o inflamaţie nespecifică şi cel mai frecvent urmează rinitelor acute sau cronice. Agenţii etiologici fac parte din flora normală a cavităţii orale. Edemul inflamator al mucoasei afectează drenajul şi agravează procesul inflamator, iar când obstrucţia este completă, inflamaţia purulentă conduce la empiem sinusal. Infecţia sinusală se poate extinde la orbită, la pereţii osoşi ai sinusului determinând osteomielită, sau la sinusul venos dural (tromboflebită).
- Laringitele sunt frecvent asociate traheitelor şi bronşitelor (laringotraheobronşită). Deşi în majoritatea cazurilor infecţia este autolimitată, uneori la copii poate evolua cu edem sever al mucoasei şi fenomene obstructive,
- Epiglotita este determinată de forma capsulată a H. Influenzae. Datorită edemului marcat se poate produce obstrucţia trecerii aerului, necesitând intubare.

7.1.2. Inflamaţiile căilor aeriene inferioare

Inflamaţiile acute ale tractului respirator inferior (bronşii şi plămâni) sunt determinate de infecţii bacteriene sau virale şi sunt reprezentate de bronhopneumonie, pneumonia lobară, abcesul pulmonar şi pneumoniile interstiţiale.

- **Bronhopneumonia şi pneumonia lobară**

Forma de afectare pulmonară, bronhopneumonică sau pneumonică, este determinată de numeroşi factori:

- agentul etiologic;
- reacţia gazdei;
- extinderea afecţiunii.

Scanned with OKEN Scanner

În raport cu aceşti factori, clasificarea afecţiunilor inflamatorii bronşice şi pulmonare poate fi realizată în funcţie de:

- **etiologie** (pneumococică, stafilococică, etc.)
- **reacţia gazdei** cu tipul de exudat inflamator (supurată, fibrinoasă)
- **distribuţia anatomică**:
  - bronhopneumonie – distribuţie lobulară
  - pneumonie lobară – interesarea unui lob în întregime
- **elemente clinice**, în relaţie cu condiţiile de apariţie:
  - infecţie contractată în colectivităţi;
  - infecţie intraspitalicească (nozocomială);
  - infecţie în relaţie cu mediul şi condiţiile de viaţă sau profesionale deosebite;
  - infecţie la pacienţi cu depresii imune;
  - pneumonie de aspiraţie.

Patogenie

Mecanismele de epurare ale aparatului respirator sunt:

- îndepărtare nazală a particulelor străine depuse pe epiteliul respirator,
- îndepărtare traheobronşică prin acţiunea aparatului mucociliar,
- îndepărtare alveolară prin intermediul macrofagelor alveolare, fie prin bronhii, fie prin drenaj limfatic.

Pneumonia apare când aceste mecanisme sunt afectate sau când rezistenţa gazdei este scăzută, cum se întâmplă în boli cronice, stări de imunitate deficitară (ex. infecţia HIV), tratamente cu imunosupresoare, leucemie, infecţii foarte virulente.

Afectarea mecanismelor de epurare se poate produce în diferite contexte:

- diminuarea reflexului de tuse (în comă, anestezie generală, dureri toracice) poate favoriza aspirarea de conţinut gastric în căile respiratorii;
- afectarea aparatului mucociliar prin acţiunea unor factori nocivi (fumat, gaze corosive, virusuri) sau în cadrul unor boli genetice, cum este sindromul cililor imobili;
- interferenţa activităţii macrofagelor alveolare (alcool, fumat, anoxie, intoxicaţie cu O_2);
- congestie pulmonară şi edem;
- acumulare de secreţii.

○ Bronhopneumonia

Bronhopneumonia se caracterizează prin apariţia a numeroase focare de condensare pulmonară (fig. 7.1), reprezentând de obicei o extindere de la o inflamaţie bronşică sau bronşiolară (bronşită sau bronşiolită)

Afectează mai frecvent extremele de vârstă (copii şi persoane vârstnice), care au o imunitate deficitară.

Etiologie

Bronhopneumonia este produsă cel mai frecvent de următorii agenţi etiologici: stafilococi, streptococi (*S. Pneumoniae*), *H. influenzae, Ps. aeruginosa*, bacili gram negativ.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

Macroscopic, se caracterizează prin focare de consolidare uşor proeminente, cenuşiu–gălbui cu margini imprecis delimitate, cu diametrul de 3-4 cm, localizate de obicei bilateral şi frecvent spre baze.

Microscopic, se evidenţiază un exudat purulent în pereţii şi lumenul bronşiilor, cu extindere la alveolele din imediata vecinătate. Spre periferia focarului se găsesc leziuni în stadii mai precoce (alveolită fibrinoasă sau seroasă).

O formă particulară este bronhopneumonia lipidică. Aceasta se caracterizează prin prezenţa macrofagelor cu conţinut lipidic şi aspect spumos.

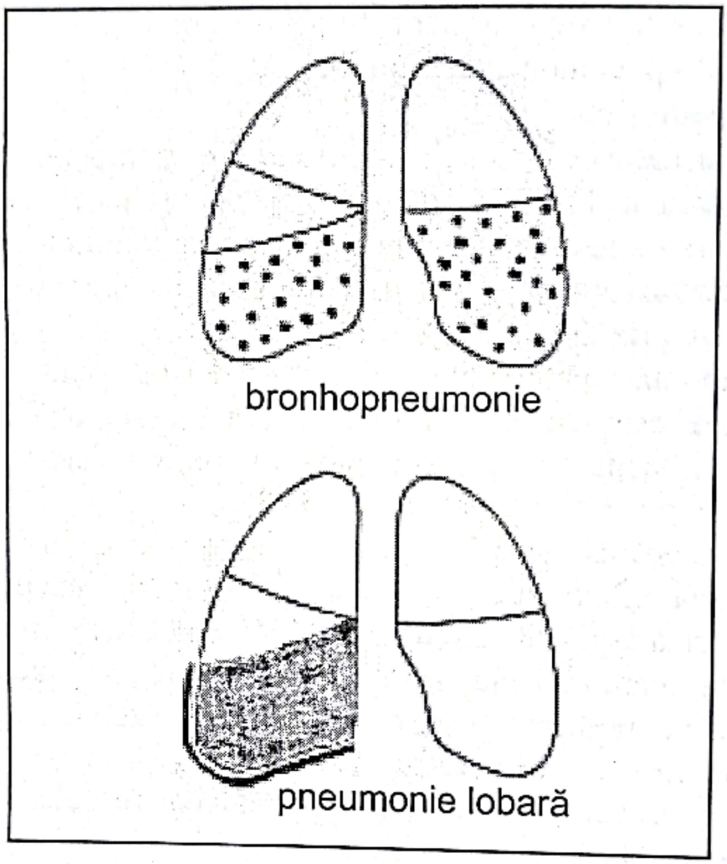


Fig. 7.1 Distribuţia leziunilor în bronhopneumonie şi pneumonia lobară

○ Pneumonia lobară

Pneumonia lobară reprezintă infecţia acută a unei mari porţiuni dintr-un lob sau a unui lob pulmonar în întregime (fig. 7.1).

Etiologie

Pneumonia lobară este determinată în majoritatea cazurilor de pneumococ, *H. influenzae*, stafilococi, *Moraxela catarrhalis* şi mai rar de germeni gram negativ.

La adultul cu imunitate normală, aspectul pneumonic este produs prin contaminare masivă cu germeni virulenţi. La persoanele cu imunitate deficitară însă, pneumonia poate fi determinată şi de germeni cu virulenţă redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea întregului lob este explicată prin faptul că exudarea este mai importantă, infecția extinzându-se rapid prin intermediul porilor Kohn la alveolele învecinate.

Morfopatologie

Pneumonia lobară prezintă patru stadii evolutive, cu aspecte particulare atât macroscopic, cât şi microscopic:

► Stadiul de congestie

Macroscopic, lobul afectat este congestiv, umed, uşor mărit de volum. Microscopic, alveolele conțin un exudat seros cu rare polimorfonucleare neutrofile, iar capilarele parieto-alveolare sunt congestionate (alveolită seroasă).

► Stadiul de hepatizație roşie

Macroscopic, lobul este de culoare roşie-violacee, de consistența ficatului, iar pe secțiune este uscat şi rugos. Microscopic, alveolele conțin rețele de fibrină în ochiurile cărora se găsesc polimorfonucleare neutrofile (alveolită fibrinoasă).

► Stadiul de hepatizație cenuşie

Macroscopic, lobul afectat este de culoare cenuşie, umed pe suprafața de secțiune. Microscopic, fibrina a fost lizată şi alveolele sunt ocupate de un exudat cu numeroase polimorfonucleare neutrofile (alveolită leucocitară).

► Stadiul de rezoluție

În acest stadiu exudatul alveolar este îndepărtat prin expectorație şi prin drenaj limfatic, lobul redevenind aerat şi recăpătându-şi funcția respiratorie normală.

Concomitent cu apariția pneumoniei se produce şi reacția pleurei suprajacente care poate evolua fie spre rezoluție, fie spre fibroză şi aderențe pleurale.

Complicații:

- abcesul pulmonar (în special în infecții cu pneumococ, stafilococ, Klebsiella, germeni anaerobi);
- extinderea exudatului purulent la pleură (empiem pleural);
- organizarea conjunctivă a exudatului alveolar cu producerea unei complicații ireversibile denumită carnificație pulmonară. Lobul afectat are consistența cărnii, iar funcția respiratorie este definitiv compromisă;
- bacteriemia care poate determina apariția unor abcese metastatice, endocardite, meningite, etc.

• **Abcesul pulmonar**

Abcesul pulmonar este o inflamație purulentă localizată.

Etiologia sa include stafilococul auriu, streptococi aerobi şi anaerobi, germeni gram negativ, microorganisme anaerobe.

Modalitățile de însămânțare a germenilor la nivel pulmonar sunt variate:

- aspirație în căile respiratorii: alcoolism, comă, anestezie, sinuzită, infecții gingivo-dentare;

Scanned with OKEN Scanner

- infecţii bacteriene pulmonare în antecedente cu evoluţie spre abcedare, ca pneumonia sau bronşiectazia;
- neoplasme bronho-pulmonare: în segmentul pulmonar atelectaziat, prin stagnarea şi suprainfectarea secreţiilor (pneumonie postobstructivă);
- alte cauze - penetrare traumatică,
  - extindere de la organele vecine,
  - bacteriemie.

Morfopatologie

Abcesele pulmonare au dimensiuni diferite, de la câţiva milimetri, până la 5-6 cm şi pot fi solitare sau multiple.

Abcesele post-aspiraţie sunt localizate mai frecvent în pulmonul drept, deoarece bronşia dreaptă este mai verticală.

Abcesele care complică pneumonia sau bronhopneumonia sunt de obicei multiple, cu tendinţa de a se dezvolta spre bazele plămânului.

Dacă se produce comunicarea abcesului cu sistemul bronşic, cavitatea poate să nu mai conţină resturi septice, deoarece puroiul a fost evacuat prin vomică.

Persistenţa şi extinderea infecţiei poate determina evoluţia spre gangrenă pulmonară, cu formarea unor cavităţi mari, multiloculare, de culoare verzuie, cu miros fetid şi fără o bună demarcaţie.

În cazurile cu evoluţie de lungă durată, se dezvoltă un perete gros, fibros, abcesul fiind denumit "cronic".

Evoluţia abcesului pulmonar este variabilă. Tratamentul cu antibiotice poate conduce la rezoluţie, adesea fără sechele.

Complicaţii :

- piotorax;
- piopneumotorax;
- hemoragie;
- embolii septice care pot determina abcese cerebrale, meningite, etc.; amiloidoză secundară (tip AA).

• **Pneumonia interstiţială (pneumonia atipică primară)**

Acest tip de pneumonie poartă denumirea de "atipică" deoarece, spre deosebire de pneumonia lobară, exudatul intra-alveolar este absent. Terminologia corectă însă, este cea de pneumonie "interstiţială", termen care precizează şi localizarea exudatului inflamator la nivelul pereţilor alveolari.

Cauzele sunt variate:

- Mycoplasma pneumoniae (cel mai frecvent);
- Virusuri (gripale A şi B, sinciţial respirator, adenovirusuri, rhinovirusuri);
- Chlamidii, Coxiella burnetti

Rezultatul obişnuit al infecţiei cu aceşti agenţi este o infecţie banală a căilor respiratorii superioare (simpla „răceală"). La nou-născuţi sau pe un teren tarat (alcoolism, malnutriţie, boli debilitante) infecţia se poate localiza la nivelul căilor respiratorii inferioare.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

Afectarea pulmonară poate fi în focare sau extinsă la un lob întreg, unilateral sau bilateral.

Macroscopic, zona afectată este roşie-violacee, congestivă, subcrepitantă. Rareori se asociază şi o reacţie pleurală.

Microscopic, se identifică un infiltrat inflamator interstiţial cu celule mononucleate, pereţii alveolare devenind îngroşaţi, edematoşi. Lumenul alveolar este liber prin definiţie, dar uneori poate fi ocupat de un material proteic, sau pereţii pot fi tapetaţi de membrane hialine. Exudatul inflamator interpus între lumenul alveolar şi capilarele parieto-alveolare poate determina un "bloc alveolo-capilar", cu împiedecarea schimbului de gaze între alveole şi capilare şi fenomene de insuficienţă respiratorie acută. Dependent de etiologie, se pot constata şi alte aspecte:

- inflamaţie acută şi necroza epiteliului bronşiolar (bronşiolită necrotizantă) şi alveolar (în unele pneumonii virale);
- celule alveolare gigante, cu incluzii intra-nucleare şi intra-citoplasmatice în infecţia cu virus citomegalic (boala incluziilor citomegalice);
- exudat spumos intra-alveolar şi trofozoizi în pneumonia cu *Pneumocystis carinii*.

Pneumonia cu *Myc. Pneumoniae* nu se deosebeşte morfo-clinic de alte pneumonii interstiţiale virale. Este frecvent întâlnită în colectivităţi. Pentru diagnostic este utilă dozarea aglutininelor la rece, al căror titru este crescut.

Pneumoniile interstiţiale se pot complica prin suprainfectare bacteriană.

- **Pneumonii ne-infecţioase**

1. Pneumonia de aspiraţie şi chimică este determinată de acţiunea iritativă a produsului aspirat, la care ulterior se adaugă suprainfecţia bacteriană, putând să se complice cu abcese pulmonare, bronşiectazii, necroze (ex. aspiraţia conţinutului gastric).

2. Pneumonia lipidică este o formă rară, caracterizată prin prezenţa macrofagelor spumoase încărcate cu lipide. Este secundară unor leziuni obstructive sau aspirării de uleiuri minerale.

3. Pneumonia hemoragică poate fi o formă de manifestare a unor pneumonii interstiţiale (ex. pneumonia gripală) sau poate apare în cadrul sindromului Goodpasture (caracterizat prin alveolită acută necrotizantă asociată cu glomerulonefrită).

4. Pneumonia cu eozinofile este uzual asociată cu eozinofilie periferică. La nivel pulmonar se constată aspecte bronho-pneumonice, grade variate de edem pulmonar şi infiltrat cu eozinofile. Poate fi componentă a sindromului Loffler (arterită necrotizantă, granuloame, infiltrat interstiţial cu limfocite) sau poate avea alte cauze: infestare cu ascarizi, stări de hipersensibilitate, panarterită nodoasă).

5. Pneumonia de hipersensibilizare este o inflamaţie granulomatoasă interstiţială mediată imun (ex. pulmonul fermierului, pulmonul crescătorilor de porumbei, bisinoza). Persoanele afectate prezintă o sensibilitate anormală sau o

Scanned with OKEN Scanner

reactivitate crescută la diferite substanțe antigenice inhalate (ex. praf organic care conține antigene provenind din sporii bacteriilor termofile, fungi, proteine animale), care spre deosebire de ceea ce se întâmplă în astm, afectează alveolele. Având un caracter de boală profesională, actual este considerată drept pneumoconioză.

7.2. BRONȘIECTAZIA

Bronșiectazia semnifică dilatații bronșice cu caracter permanent, asociate cu supurație. Se localizează mai frecvent în lobii inferiori.

Etiologie

1. obstrucții bronșice care interferează drenajul (ex. corpi străini, tumori, bronșita cronică, astmul bronșic);
2. afecțiuni congenitale / ereditare cu afectarea drenajului bronșic (ex. sindromul cililor imobili) sau cu secreție de mucus vâscos, stagnant (ex. fibroza chistică);
3. inflamații cu caracter necrotizant (ex. tuberculoză, pneumonie stafilococică);
4. cauză necunoscută (bronșiectazia idiopatică);

Dezvoltarea bronșiectaziei este în relație cu doi factori: pe de o parte, tracțiunea pe perete determinată de fibroza peribronșică și pe de altă parte, supradistensia bronșică. Infecțiile bronșice produc scăderea rezistenței peretelui amplificând dilatarea. La rândul lor, obstrucția și acumularea distală de mucus cu suprainfecție bacteriană, amplifică și mai mult dilatarea. Stările imunodeficitare favorizează și ele infecțiile recurente.

Morfopatologie

Bronșiile sunt dilatate, pline cu mucus și puroi. Peretele bronșic este infiltrat cu celule inflamatorii cronice. Se pot produce ulcerații și descuamări ale epiteliului bronșic. Țesutul de granulație dezvoltat pentru a vindeca leziunile, poate fi sursă de hemoptizii datorate ruperii capilarelor de neoformație. Ariile mai puțin afectate prezintă uneori metaplazie epidermoidă a epiteliului bronșic.

În parenchimul pulmonar peribronșic există inflamație cronică și fibroză alveolară care determină insuficiență respiratorie.

După aspectul dilatațiilor, bronșiectazia poate fi: cilindrică, fuziformă, saculară.

Complicații:

- supurație cronică;
- abcese pulmonare;
- diseminare hematogenă a germenilor cu însămânțări secundare în special la nivel cerebral (meningite purulente, abcese);
- amiloidoză sistemică AA.

Scanned with OKEN Scanner

7.3. INFLAMAȚII GRANULOMATOASE
TUBERCULOZA PULMONARĂ

Etiologie

Tuberculoza pulmonară se produce prin infecție pe cale aerogenă cu Mycobacterium tuberculosis tip uman.

Sunt descrise două forme:

- Tuberculoza pulmonară primară (de primoinfecție);
- Tuberculoza pulmonară secundară (a adultului).

• **Tuberculoza primară**

Afectează în general copii, fiind rezultatul primei întâlniri cu bacilii Koch.

Sediul obișnuit este pulmonar. Localizarea intestinală (determinată de bacilii de tip bovin prin ingestia laptelui de la vaci cu mastită tuberculoasă) este actual foarte rară (după introducerea procedeelor de pasteurizare a laptelui). Alte localizări ale infecției primare sunt rare: ganglioni limfatici, orofaringe, piele.

Morfologic se caracterizează prin apariția complexului Gohn constituit din următoarele elemente:

- nodulul Gohn (afectul primar), localizat subpleural în vecinătatea scizurii dintre lobii superior și inferior (zonele cele mai aerate ale pulmonilor, unde bacilii ajung în număr mai mare);
- limfadenita tuberculoasă, ganglionii de drenaj fiind măriți (adenopatie), cu necroză de cazeificare;
- limfangita tuberculoasă (inflamația vaselor limfatice de drenaj).

În marea majoritate a cazurilor, evoluția este asimptomatică, leziunile vindecându-se prin fibroză și eventual calcificare. Rareori boala are caracter progresiv, cu apariția cavernelor pulmonare, a pneumoniei tuberculoase sau a unei tuberculoze miliare.

• **Tuberculoza secundară**

Tuberculoza secundară este forma de boală cu caracter progresiv, manifestă la persoanele adulte.

În majoritatea cazurilor se produce prin reactivarea unei infecții vechi (în tuberculoza primară bacilii pot disemina la apexul pulmonar determinând leziuni "post-primare", substrat al reactivării în 5-10% din cazuri). Mai rar se produce prin reinfecție de natură exogenă.

Afectarea pulmonară este mai severă decât în cea primară.

Morfopatologie

La debut, leziunea se prezintă ca un mic focar de condensare cu un diametru de sub 3 cm, localizat apical, unilateral sau bilateral (mai rar cu alte localizări, cum ar fi hilul pulmonar). Microscopic se vor identifica granuloame tuberculoase confluate și necroză de cazeificare. În cazuri de reinfecție, aproape întotdeauna sunt afectați și ganglionii regionali. Leziunea inițială va suferi o mică necroză de cazeificare fără cavitație (deoarece nu comunică cu bronșia). Evoluția se va face fie spre încapsulare conjunctivă, în final rezultând o

Scanned with OKEN Scanner

cicatrice fibro-calcară şi eventual aderenţe pleurale focale, fie spre leziuni pulmonare progresive.

Tuberculoza pulmonară progresivă se poate prezenta sub următoarele aspecte:

1. Tuberculoza fibro-cazeoasă cavitară

În cazul progresiei inflamaţiei şi a necrozei de cazeificare, prin drenajul acesteia într-o bronşie va rezulta o cavernă. La nivelul cavernei, prin creşterea presiunii oxigenului, bacilii se vor multiplica activ, bolnavul fiind foarte contagios. În majoritatea cazurilor, caverna rămâne localizată la apex – **tuberculoză fibro-cazeoasă cavitară apicală**. Morfologic, o cavernă recentă are pereţi subţiri cu resturi de cazeum. Caverna veche are pereţi conjunctivi groşi, curaţi, uneori epitelizaţi prin alunecarea epiteliului bronşic. Metaplazia epidermoidă a acestui epiteliu poate să fie la originea unui carcinom epidermoid. Ea este traversată de bride conjunctive care conţin vase sanguine trombozate, cu dilataţii anevrismale a căror rupere dă naştere la hemoptizii.

Cazeumul infectant poate disemina pe diferite căi:

- prin căile aeriene, fie în alte zone pulmonare (de obicei în lobii inferiori sub acţiunea forţei de gravitaţie) cu producere de bronhopneumonie tuberculoasă, fie spre căile aeriene superioare, cu producere de tuberculoză endobronşică şi endotraheală, eventual cu însămânţare ulterioară la nivel laringian sau, prin înghiţirea sputei, cu afectare intestinală (astăzi, în epoca tuberculostaticelor moderne, aceste complicaţii sunt rare);
- prin vasele limfatice cu afectarea ganglionilor regionali (limfadenită tuberculoasă) şi apoi, prin flux retrograd, cu însămânţări în alte zone pulmonare;
- mai rar, pe cale hematogenă, cu producerea unei tuberculoze miliare.

Tuberculoza fibro-cazeoasă cavitară poate afecta unul, mai mulţi, sau chiar toţi lobii ambilor pulmoni cu aspect de multipli tuberculi mici, focare confluente, sau arii largi de cazeificare în Tuberculoza fibrocazeoasă avansată.

Pleura poate fi şi ea afectată. Dependent de cronicitatea bolii pot să se identifice: exudate seroase, sero-fibrinoase, empiem tuberculos. În cazurile vechi, în care exudatul a fost organizat conjunctiv, se produc aderenţe fibroase pleurale (**pleurită fibroasă obliterativă**).

2. Tuberculoza miliară

Tuberculoza miliară se produce prin diseminarea bacililor pe cale limfo-hematogenă, distribuţia leziunilor fiind dependentă de calea de diseminare:

- prin vasele limfatice, bacilii ajung în canalul limfatic, apoi în cordul drept şi de aici în pulmon, determinând o tuberculoză miliară pulmonară. Chiar şi în acest caz unii bacili, fie traversând bariera alveolo-capilară, fie prin anastomoze limfo-vasculare, pătrund în circulaţia sistemică şi ajung în alte organe (măduvă osoasă, ficat, splină, retină, etc.).
- prin vasele sanguine, bacilii ajung în circulaţia sistemică, determinând însămânţări în organe multiple (tuberculoză miliară generalizată).

Uneori se poate produce o interesare de organ izolată (ex. rinichi, suprarenală, salpinge, testicul).

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic leziunile se prezintă cu aspectul unor tuberculi de dimensiuni mici (1-2 mm.), gălbui. Microscopic, se identifică granuloame giganto-epitelioide cazeificate.

3. Bronhopneumonia tuberculoasă

La persoane foarte susceptibile, înalt sensibilizate, infecția poate disemina rapid, pe arii largi cu producere fie de bronhopneumonie, fie chiar de pneumonie tuberculoasă (substratul tuberculozei galopante, cu evoluție rapidă spre deces).

Morfologic, în primul caz, pulmonul prezintă numeroşi tuberculi policiclici; iar în al doilea caz, întregul lob pulmonar este cazeificat.

Inflamații granulomatoase pulmonare pot apare şi în alte infecții, cum sunt histoplasmoza, coccidiomicoza, aspergiloza. Leziuni granulomatoase localizate pulmonar se pot produce şi în sarcoidoză.

7.4. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC)

Sub acest termen este cuprins un grup de boli care au ca simptom major dispneea şi sunt acompaniate de obstrucție cronică sau recurentă a fluxului aerian în pulmon. Limitarea fluxului aerian poate fi consecință fie a creşterii rezistenței căilor ariene prin stenozare (bronşita cronică şi astmul bronşic), fie a scăderii fluxului expirator (emfizem). Se descriu următoarele entități:

- Bronşita cronică;
- Emfizemul pulmonar;
- Astmul bronşic;

7.4.1. Bronşita cronică

Bronşita cronică este diagnosticată la pacienții care prezintă tuse şi expectorație cu o durată de cel puțin trei luni de zile în ultimii trei ani.

Simptomatologia obstructivă este determinată în realitate nu de bronşita cronică, ci de obstrucția căilor aeriene mici, deci de o bronşiolită cronică. Cele două entități sunt însă asociate, extrem de rar o bronşiolită apărând izolată.

Ambele situații sunt determinate de o iritație cronică de lungă durată a căilor aeriene (poluarea aerului, fumat). Clinic se caracterizează prin bronhoree mucopurulentă, tuse şi insuficiență respiratorie progresivă.

Morfopatologie

► Bronşita cronică prezintă următoarele modificări morfologice:

- inițial, se produce o hipersecreție de mucus în căile aeriene mari cu hipertrofia glandelor submucoase în trahee şi bronşii, ceea ce determină modificarea indexului Reid (creşte raportul dintre grosimea stratului cu glande şi grosimea totală a peretelui bronşic);
- pe măsura persistenței, creşte numărul de celule caliciforme în căile aeriene mici, cu hipersecreție de mucus şi obstrucția acestora; se asociază reducerea numărului de celule ciliate;
- se pot constata şi alte modificări: metaplazie epidermoidă, edem submucos,

Scanned with OKEN Scanner

fibroză (des şi un grad de fibroză intralobulară), infiltrat cu limfocite.

► Bronşiolita cronică se caracterizează prin:

- stenoză inflamatorie şi fibroza bronşiolelor, ceea ce va împiedica circulaţia aerului;
- epiteliul bronşiolar poate prezenta metaplazie cu celule caliciforme şi hipersecreţie de mucus care va agrava insuficienţa respiratorie;
- pierderea elasticităţii tisulare datorită fibrozei în asociere cu obstrucţia bronşiolelor pot conduce la distensie şi rupturi alveolare cu instalarea emfizemului.

7.4.2. Emfizemul pulmonar

Emfizemul pulmonar este definit ca dilatarea anormală, cu caracter permanent, a căilor aeriene situate distal de bronşiola terminală, asociată cu distrucţia pereţilor alveolari, fără a se însoţi cu o fibroză evidentă.

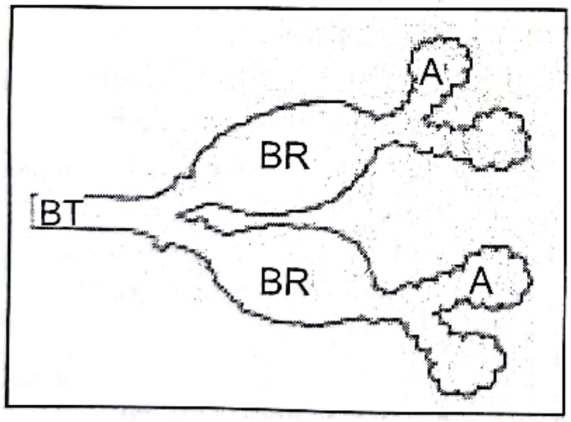
Se descriu mai multe tipuri de emfizem:

1. Emfizem centroacinar;
2. Emfizem panacinar;
3. Emfizem paraseptal (distal);
4. Emfizem neregulat.

Deşi se descrie o distribuţie anatomică exactă în diferitele forme de emfizem, în cazurile avansate aspectele sunt de obicei mixte.

• Emfizemul centroacinar

Emfizemul centroacinar este mai frecvent la bărbaţi, asociat cu fumatul şi bronşita cronică. Debutează în lobii superiori şi interesează primar bronşiolele respiratorii, alveolele pulmonare nefiind afectate (fig. 7.2).



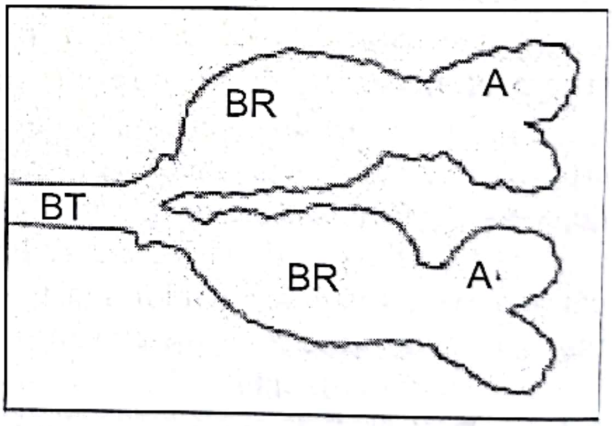


Fig. 7.2. Emfizem centroacinar **Fig. 7.3. Emfizem panacinar**

(BT: bronşiola terminală; BR: bronşiola respiratorie; A: alveole)

• Emfizemul panacinar

Emfizemul panacinar afectează persoane mai vârstnice şi poate apare în relaţie cu scolioza, silicoza, sindromul Marfan. Nu este asociat cu fumatul, în patogenie fiind important deficitul de α_1AT. Iniţial interesează canalele alveolare şi sacii alveolari, extinzându-se ulterior şi proximal (fig. 7.3). Debutează în lobii inferiori.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste două prime forme reprezintă marea majoritate a cazurilor

- **Emfizemul paraseptal (distal)**

Afectează porțiunea distală a acinului, cea proximală fiind normală (fig. 7.4). Dilatarea căilor aeriene este mai evidentă adiacent pleurei și la marginile lobulilor. Apare frecvent în vecinătatea ariilor de fibroză, cicatrice sau atelectazie, fiind mai sever în jumătatea superioară a plămânilor. Uneori, prin distrucția pereților, se formează spații largi cu aspect chistic (emfizem bulos).

- **Emfizemul neregulat**

Se caracterizează printr-o interesare neregulată a acinului (fig. 7.5). Este aproape întotdeauna asociat cu cicatrice. În patogenie este importantă acumularea aerului în căile aeriene produsă de cicatrice. De aceea se observă frecvent adiacent leziunilor tuberculoase apicale vindecate prin fibroză.

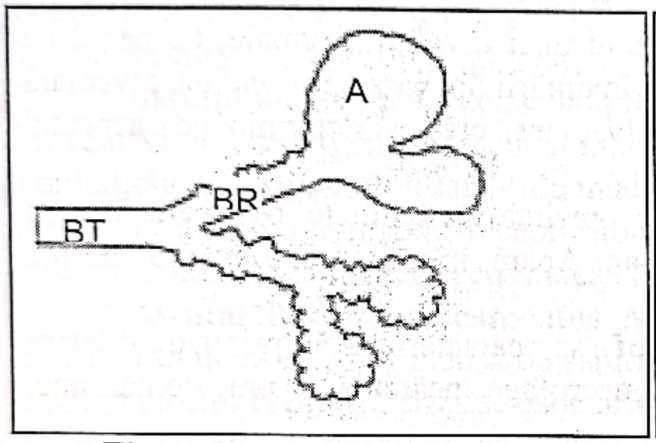


Fig. 7.4. Emfizem paraseptal

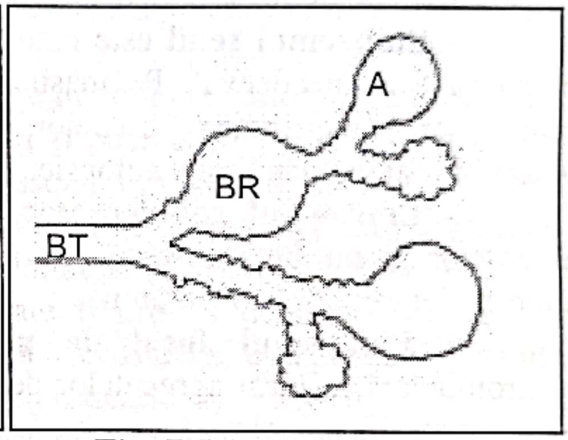


Fig. 7.5. Emfizem neregulat

(BT: bronșiola terminală; BR: bronșiola respiratorie; A: alveole)

Patogenia emfizemului

Aspectele patogenice sunt incomplet elucidate. Potrivit **mecanismului protează-antiprotează**, producerea leziunilor este în relație cu acțiunea proteazelor eliberate extracelular de către celulele inflamatorii, acțiune care nu este contracarată de inhibitorii normali deoarece aceştia sunt inactivați sau absenți. Principala activitate elastazică aparține polimorfonuclearelor neutrofile (dar și macrofage sau mastocite pot produce elastază), iar cea mai importantă funcție antielastazică, o are *alfa 1 antitripsina* (α_1AT). La fumători se constată un număr crescut de polimorfonucleare neutrofile și macrofage în alveole și este stimulată eliberarea elastazei. Pe de altă parte, oxidanții și radicalii liberi din fumul de țigară inhibă activitatea α_1AT.

Morfopatologie

Macroscopic, în emfizemul panacinar pulmonii sunt voluminoși, palizi, cu desen antracotic redus, acoperă cordul și au margini rotunjite.

Emfizemul centroacinar are aspecte asemănătoare, dar mai reduse ca amploare.

Emfizemul paraseptal și neregulat se caracterizează prin producerea mai frecventă de bule emfizematoase.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, pe măsura evoluției bolii, alveolele confluează cu producerea unor spații progresiv mai largi, cu pereți subțiri, până la formarea bulelor. Bronșiolele respiratorii și vascularizația sunt deformate, comprimate. Se pot asocia aspecte de bronșită și bronșiolită.

Alte tipuri de emfizem

- **Emfizemul bulos** nu este un tip particular. Bule emfizematoase pot apare în oricare din tipurile descrise. Acestea sunt spații aeriene confluate cu un diametru de peste 1 cm. Tipic, sunt localizate subpleural și apical. Ruperea lor poate determina pneumotorax.

- **Emfizemul interstițial** nu este un emfizem în sensul definiției, însă termenul este utilizat pentru a descrie prezența aerului în interstițiul pulmonar. Se datorează rupturii traumatice a căilor aeriene sau a unei bule emfizematoase. Uneori aerul poate fuza în mediastin sau subcutanat.

- **Emfizemul senil** este rezultatul unei involuții normale, termenul de emfizem fiind neadecvat. Pe măsura înaintării în vârstă, suprafața alveolară scade, iar dimensiunea canalelor alveolare crește, determinând aspectul voluminos al plămânului la autopsie.

- **Emfizemul compensator** reprezintă în realitate o hiperinflație a alveolelor și nu un emfizem adevărat. Apare în arii pulmonare adiacente atelectaziei sau după lobectomii.

- **Emfizemul focal de praf** se caracterizează printr-o dilatare centrolobulară în jurul agregatelor de macrofage încărcate cu praf de cărbune. Nu are semnificație clinică.

- **Hiperinflația obstructivă** apare consecutiv unor tumori, corpi străini, care se comportă ca o supapă, nelăsând aerul să mai iasă.

Unii autori includ în cadrul acestor așa numite "alte tipuri" și emfizemul paraseptal și neregulat.

Modificările structurale din emfizem determină creșterea volumului de aer rezidual (spațiul mort), cu scăderea volumului expirator. Reducerea rețelelor capilare determină hipoxemie și hipertensiune reflexă în circulația pulmonară, în evoluție instalându-se cordul pulmonar cronic.

7.4.3. Astmul bronșic

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică, cu caracter recidivant, caracterizată prin bronhoconstricție episodică, reversibilă, determinată de hiperreactivitatea căilor aeriene la diverși stimuli. Clasic, au fost descrise două forme:

- **Astmul extrinsec** (alergic sau atopic) are o bază imună, caracterizată printr-o reacție de hipersensibilizare de tip I mediată de IgE la diferiți alergeni (praf de casă, proteine bacteriene, polen etc.).
- **Astmul intrinsec** (non-alergic) în care simptomatologia este precipitată de factori ne-alergici precum infecțiile sau substanțele iritante.

Deoarece ambele forme prezintă numeroase aspecte comune, actual această clasificare este tot mai puțin agreată.

Scanned with OKEN Scanner

Există numeroşi factori care pot precipita criza de astm:

- alergeni inhalaţi;
- infecţii;
- aspirină şi β antagonişti;
- expunere profesională la factori care fie acţionează ca alergeni, fie sunt iritanţi pentru căile respiratorii;
- stres;
- exerciţiu fizic;
- aer rece.

Actual se consideră că astmul reprezintă o inflamaţie cronică de grad redus a căilor aeriene, în care variaţi factori declanşatori precipită exacerbările.

Astmul atopic reprezintă forma cea mai comună, cu debut în copilărie. Crizele sunt declanşate de diferiţi alergeni şi deseori precedate de alte manifestări alergice precum rinitele sau eczemele. Pacienţii prezintă un istoric familial pozitiv.

Astmul non-atopic este declanşat de infecţii ale căilor respiratorii (mai frecvent virale). Alergenii nu sunt implicaţi şi pacienţii nu prezintă un istoric familial. Se presupune că inflamaţiile mucoasei induse viral determină o scădere a pragului de excitabilitate a receptorilor vagali la diverse acţiuni cu caracter iritant, rezultatul fiind hiperreactivitatea căilor aeriene.

Astmul indus medicamentos poate fi produs de diferiţi agenţi. O formă particulară este cea indusă de aspirină. Aceasta apare la pacienţi cu rinită şi polipi nazali. Frecvent, criza se asociază cu urticarie.

Astmul ocupaţional este declanşat de expunerea repetată la diferite noxe: vapori chimici (răşini), prafuri organice (lemn, bumbac) şi chimice, gaze (toluen) ş.a. Mecanismul de producere presupune o reacţie de tip I mediată de IgG sau eliberarea directă de substanţe bronho-constrictoare. Pot fi responsabile şi alte reacţii de hipersensibilizare cu origine necunoscută.

Majoritatea bolnavilor de astm, prezintă forme uşoare, cu episoade de bronhospasm declanşate de cauze cunoscute. În cazurile severe, obstrucţia căilor aeriene este persistentă, hipoventilaţia cronică putând conduce la vasoconstricţie şi hipertensiune pulmonară cu dezvoltarea cordului pulmonar cronic. Când atacurile de dispnee sunt severe, nu se remit şi nu cedează la tratament (*status astmaticus*), insuficienţa respiratorie acută poate conduce la deces.

Morfopatologie

Aspectele morfologice sunt similare indiferent de factorul declanşator (fig. 7.6):

- peretele bronşic este îngroşat, cu lumenul stenozat, obstrucţionat în cursul atacului acut, de dopuri de mucus. Bronşiile suferă spasm constrictiv, cu hipersecreţie de mucus vâscos şi edem al mucoasei;
- celulele caliciforme sunt în număr crescut, glandele muco-secretorii sunt hipertrofiate;
- muşchiul neted bronşic este hipertrofiat;

Scanned with OKEN Scanner

- subepitelial se depune colagen cu îngroşarea membranei bazale;
- peretele bronşic este infiltrat cu eozinofile, mastocite, limfocite şi macrofage;
- epiteliul bronşic prezintă necroze focale;
- mucusul conţine cristale Charcot-Leyden (proteine din membranele eozinofilelor cu aspect cristaloid), spirale Curschmann (compuse din epiteliul descuamat) şi eozinofile.

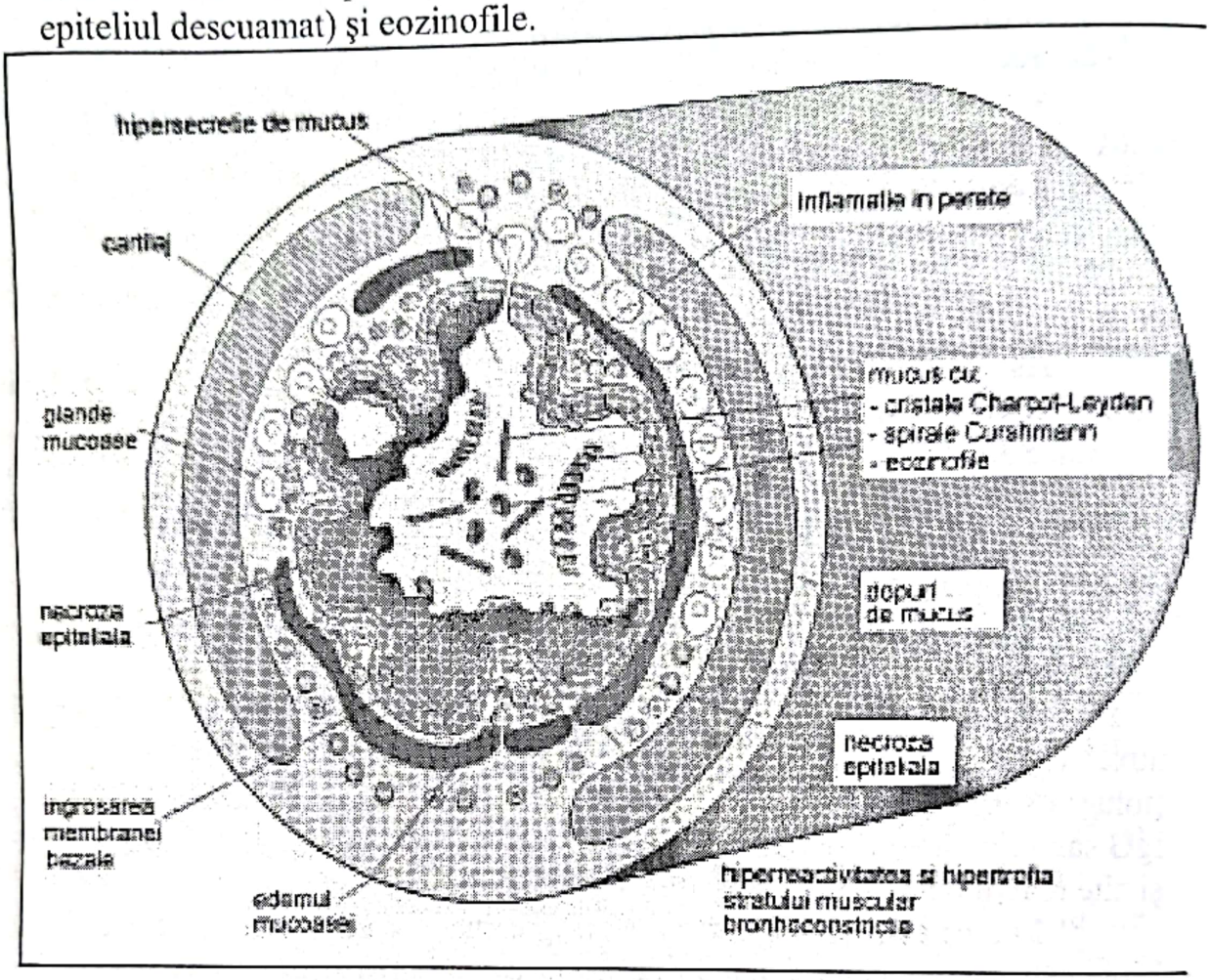


Fig. 7.6. Modificări morfologice în astmul bronşic
(modificată după Cotran et al. 1999)

7.5. PNEUMOPATII RESTRICTIVE

Pneumopatiile restrictive se caracterizează printr-o reducere a complianţei pulmonare, consecutivă afectării pereţilor alveolari. Clinic sunt descrise două forme:

- pneumopatii restrictive acute;
- pneumopatii restrictive cronice.

7.5.1. Pneumopatii restrictive acute

Lezarea difuză a pereţilor alveolari se soldează cu instalarea **sindromului de distresă respiratorie acută a adultului**. Acesta poate fi determinat de cauze diverse:

Scanned with OKEN Scanner

- septicemi;
- traumatisme grave;
- aspirația de conținut gastric;
- inhalarea de gaze toxice;
- arsuri severe;
- CID;
- transfuzi;
- embolie cu lichid amniotic;
- pancreatite acute;
- intervenții chirurgicale cardiace cu by-pass;
- iradiere;
- chimioterapie antitumorală;

Lezarea alveolară parcurge o fază acută, după care urmează o fază cronică, de organizare conjunctivă și fibroză. În faza acută, se produc următoarele modificări:

- necroza epiteliului alveolar;
- formarea membranelor hialine prin precipitarea fibrinogenului de-a lungul pereților alveolari;
- tromboze în capilarele parieto-alveolare;
- hemoragii intra-alveolare;
- activarea polimorfonuclearelor neutrofile și eliberarea de enzime.

De cele mai multe ori, acest sindrom conduce la decesul pacienților datorită sindromului inflamator sistemic (datorat activării endoteliale sistemice și a activării neutrofilelor sub acțiunea citokinelor eliberate consecutiv lezării vascularizației pulmonare) cu instalarea unei insuficiențe multi-organice.

În faza cronică, se produce regenerarea pneumocitelor tip II, iar membranele hialine sunt organizate conjunctiv, rezultând fibroză. Aceasta poate produce obliterarea spațiilor alveolare și se poate extinde în interstițiul pulmonului. Pacienții care supraviețuiesc și ajung în această fază, pot rămâne cu o disfuncție respiratorie de tip restrictiv minoră sau pot deceda ulterior datorită unei disfuncții respiratorii grave. Când fibroza este extensivă, conduce la distorsionări marcate ale morfologiei normale pulmonare, cu producerea așa numitului „pulmon în fagure de miere".

7.5.2. Pneumopatii restrictive cronice

• Fibroza interstițială difuză

Fibroza interstițială difuză reprezintă termenul final într-o serie de boli pulmonare caracterizate prin inflamație cronică interstițială (pneumonită cronică interstițială) care conduce la fibroză interstițială difuză progresivă. Fibrogeneza poate fi inițiată de diverși factori extrinseci (ex. praf industrial, medicamente, iradiere, etc.) sau poate apare în cadrul unor alte boli (sclerodermie, artrită reumatoidă). În unele din aceste boli poate să se producă și o fază acută exudativă care să se manifeste prin sindrom de distresă respiratorie acută.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia este foarte variată:
- pneumonia interstițială idiopatică;
- boli ale țesutului conjunctiv;
- leziuni produse de unele medicamente (ex. chimioterapie);
- pneumonia atipică (*Chlamydia, Myc. Pneumoniae*, unele virusuri);
- pneumoconiozele;
- alveolita alergică extrinsecă (produsă prin reacții imune la inhalarea prafului organic);
- sarcoidoza;
- iradierea.

Stadiul final al tuturor acestor boli care conduc la fibroză interstițială cronică este transformarea plămânului în multiple spații aeriene chistice separate prin pereți fibroși groși (aspect de "fagure de miere"). Clinic, funcția respiratorie este grav afectată, capacitatea și volumul pulmonar scad, complianța și capacitatea de difuzie sunt reduse. Fibroza alveolară conduce la reducerea marcată a patului capilar, cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar cronic.

• **Pneumoconiozele**

Pneumoconiozele sunt boli pulmonare determinate de inhalarea de prafuri minerale și întâlnite în general ca boli profesionale. Termenul a fost lărgit actual pentru a include și afectările produse de prafuri organice sau vapori chimici.

Aspectele clinico-evolutive și morfologice depind de:
- cantitatea de praf reținută în pulmon și căile aeriene;
- dimensiunea și forma particulelor;
- solubilitatea și alte proprietăți fizico-chimice ale particulelor;
- prezența altor substanțe iritante cu efect adițional (ex. fumatul).

♦ **Pneumoconioza minerilor din minele de cărbune**

Dependent de durata expunerii la praful de cărbune, se descriu trei forme:
- **antracoza asimptomatică**, în care se acumulează pigment, dar nu se produce o reacție celulară;
- **antracoza simplă**, caracterizată prin acumulare de pigment în macrofage, fără afectarea funcției pulmonare;
- **antracoza complicată** care conduce la fibroză masivă progresivă cu compromiterea funcției pulmonare. Apare pe fondul antracozei simple, în ani de zile. Morfologic, se identifică arii largi de fibroză nodulară (de peste 2 cm lărgime, putând ajunge chiar la 10 cm) pigmentate în negru (colagen dens pigmentat).

Poate fi o componentă a sindromului Caplan (artrită reumatoidă asociată cu pneumoconioze diverse, ca azbestoza, silicoza sau antracoza). Morfologic se produc leziuni nodulare cu necroză centrală înconjurată de fibroblaste, colagen și macrofage.

♦ **Silicoza**

Silicoza este determinată de inhalarea pulberilor de bioxid de siliciu, fiind mai frecventă în industria sticlei.

Scanned with OKEN Scanner

Expunerea acută la cantităţi mari, determină edem pulmonar şi inflamaţie exudativă alveolară care poate conduce la deces în 1-2 ani.

Silicoza cronică apare consecutiv expunerii îndelungate (ani, zeci de ani) şi se caracterizează prin noduli silicotici colagenizaţi multipli şi transformări fibroase marcate în plămân.

Patogenie

Răspunsul fibrogenic depinde de structura tetraedrică a bioxidului de siliciu şi de dimensiunea particulelor, cele mai periculoase fiind cele de 1-2μ diametru. Mecanismul de producere, încă incomplet elucidat, este în relaţie cu toxicitatea siliciului pentru macrofage, acestea fiind stimulate să producă citokine cu rol fibrogenic. Persistenţa siliciului în plămân şi după întreruperea expunerii, explică progresia bolii. Cercul patogenic poate fi schematizat astfel: SiO_2 fagocitat de macrofage → fagolizozomi distruşi → distrugerea macrofagelor → eliberarea SiO_2 şi a enzimelor lizozomale cu producere de leziuni tisulare → fagocitoză şi reluarea ciclului.

Bolnavii cu silicoză au un risc crescut de tuberculoză (silico-tuberculoză) probabil datorat unei scăderi a apărării locale produse de acumularea siliciului în macrofage. Riscul este crescut şi pentru dezvoltarea sindromului Caplan.

Morfopatologie

Iniţial apar noduli colagenici mici în lobii superiori. Aceştia se măresc progresiv, devin coalescenţi şi dezvoltă uneori necroză centrală de cauză ischemică sau prin tuberculoză asociată. Microscopic, nodulii sunt compuşi din fibre de colagen concentrice printre care, în lumina polarizată, se pot evidenţia cristalele de SiO_2.

Leziuni similare se pot produce şi în ganglionii limfatici din hil, cu calcificări periferice care determină o imagine radiologică specifică.

♦ Azbestoza

Azbestoza este produsă de inhalarea cronică pe perioade de ani de zile (simptomatologia clinică apare de obicei după 25 ani) a pulberilor de azbest. Riscul de îmbolnăvire depinde de durata expunerii, intensitatea acesteia şi tipul de azbest, cele mai periculoase fiind fibrele mai lungi de 8μ.

Numărul cazurilor de azbestoză a scăzut dramatic după interzicerea utilizării extensive a azbestului în industria materialelor de construcţii. Din acest motiv, actual, majoritatea pacienţilor au vârste de peste 40 ani (au suferit expuneri înaintea cunoaşterii patogenităţii azbestului şi a emiterii legislaţiei adecvate).

Diagnosticul se bazează pe cunoaşterea expunerii profesionale, aspectul radiologic caracteristic (opacităţi lineare la bazele plămânilor) şi testele funcţionale respiratorii de tip restrictiv.

Patogenia este similară silicozei privind fibrogeneza. În plus, azbestul este un promotor direct al carcinogenezei (mezoteliom malign, carcinom pulmonar). Transportat prin limfatice determină leziuni pleurale.

Morfopatologie

Fibrele de azbest fagocitate capătă un înveliş proteic cu hemosiderină

Scanned with OKEN Scanner

luând aspectul unor bastonaşe măciucate, brune, denumite corpi azbestozici. Aceştia se pot evidenţia microscopic în leziunile fibroase pulmonare. La nivel pulmonar se produce o fibroză interstiţială difuză progresivă, iniţial mai importantă în lobii inferiori. Fibroza debutează în jurul bronşiolelor respiratorii şi evoluează apoi spre alveole. Arhitectura plămânului poate fi distrusă, cu formarea unor spaţii largi cu pereţi fibroşi groşi.

La nivel pleural pot apare plăci fibroase, cu sau fără calcificare. Uneori se produc pleurezii aparent fără o cauză şi îngroşări fibroase pleurale care comprimă plămânii.

♦ **Berilioza**

Berilioza este o pneumoconioză determinată de inhalarea pulberilor de beriliu, element utilizat în industria electronică, nave aerospaţiale.

Expunerea acută la praful fin determină o inflamaţie toxică acută cu aspect de bronhopneumonie acută şi polimorfonucleare neutrofile în alveole. Vindecarea leziunilor conduce la fibroză septală. Doar 5-10% evoluează spre cronicizare.

Expunerea cronică se soldează cu producerea, printr-o reacţie de hipersensibilizare tip IV, de granuloame fără cazeificare, asemănătoare celor din sarcoidoză, cu localizare peribronşică şi perivasculară. În evoluţie se produce fibroză interstiţială difuză.

♦ **Prafurile organice**

Inhalarea de prafuri organice determină o pneumonie de hipersensibilizare, denumită **pneumonie alergică extrinsecă**. Alergenii inhalaţi pot fi de două tipuri: fie proteine animale, fie agenţi microbieni care contaminează materii vegetale (ex. fân, gunoi de compost, etc.). Bolile rezultate sunt denumite în raport cu condiţiile care au generat expunerea. Astfel, „Pulmonul fermierului" este determinat de specii de actinomyces din fânul putrezit, „Pulmonul crescătorilor de păsări" se produce prin inhalarea materiilor fecale ale porumbeilor, papagalilor.

Inhalarea alergenilor poate avea ca efecte:

- după expunere acută se produce o reacţie de hipersensibilizare de tip III, cu generare locală de complexe imune, activarea complementului şi iniţierea reacţiei inflamatorii. Simptomatologia se caracterizează prin dispnee, febră, tuse şi dispare după 12-24 ore de la întreruperea contactului;
- expunerea repetată la antigene determină o reacţie de hipersensibilizare de tip IV, cu producere de granuloame şi evoluţie spre fibroză interstiţială cronică difuză.

7.6. ATELECTAZIA PULMONARĂ

Reprezintă o expansiune pulmonară incompletă, sau colapsul unui plămân normal expansionat anterior cu producerea de arii pulmonare neaerate. Oxigenarea este redusă şi sunt favorizate infecţiile.

Atelectazia poate fi secundară (dobândită) sau primară.

Scanned with OKEN Scanner

7.6.1. Atelectazia dobândită

Atelectazia dobândită poate fi urmarea mai multor cauze:

- **Atelectazia obstructivă (de rezorbție)** este rezultatul unei obstrucții complete a căilor aeriene cu rezorbția aerului subjacent și scăderea volumului pulmonar. Mediastinul va fi deviat către pulmonul afectat.

Atelectazia obstructivă poate fi consecutivă secrețiilor excesive sau exudatului din bronșiile mici cum se întâmplă în astm, bronșită cronică, bronșiectazie, post-operator, pătrundere de corpi străini. Neoplasmele pot și ele să determine atelectazie, însă deoarece mai frecvent obstrucția produsă este incompletă și se comportă ca o supapă care permite aerului să pătrundă, dar îi împiedecă evacuarea, de obicei rezultatul va fi producerea de emfizem.

- **Atelectazia compresivă** se produce fie când cavitatea pleurală este ocupată de exudate, transudate, tumori, sânge, aer, fie în abcese subfrenice sau peritonite, care ascensionează diafragmul și determină atelectazie la baze. Este mai frecventă la cei cu exudate neoplazice sau insuficiență cardiacă dreaptă. Mediastinul va fi deplasat în acest caz, controlateral.

Când există o pierdere a surfactantului alveolar (de exemplu în sindromul de distresă respiratorie a adultului, similar cu ceea ce se întâmplă în boala membranelor hialine la nou născut), poate apare o atelectazie în focare.

- **Atelectazia de contracție** apare în situația unor fibroze locale sau generalizate pulmonare sau pleurale care împiedecă expansiunea completă a pulmonului.

Cu excepția atelectaziei de contracție, în celelalte cazuri, leziunea este reversibilă deoarece pulmonul poate fi reexpansionat prin înlăturarea cauzei.

7.6.2. Atelectazia nou născutului

- **Atelectazia primară** este definită ca lipsa expansionării normale a parenchimului pulmonar la naștere, datorită imaturității centrilor respiratori.

Macroscopic, plămânii sunt condensați, necrepitanți, cu o consistență cauciucată. La proba docimaziei fragmentele nu plutesc.

Microscopic, alveolele au aspectul unor fante cu pereți groși, epiteliul alveolar este cubic; iar rețelele capilare sunt distruse.

- **Atelectazia secundară** se asociază bolii membranelor hialine. Aceasta afectează în special prematuri, dar poate apare și la nou născuți la termen din mame diabetice (explicat prin faptul că secreția fetală excesivă de insulină inhibă producția de surfactant). Clinic se manifestă prin sindrom de distresă respiratorie acută a nou născutului, condiție care poate conduce la deces.

Morfopatologie

Macroscopic, pulmoni au o consistență fermă, cu pete roșu-purpurii și sunt parțial crepitanți.

Microscopic, suprafața canalelor alveolare și a pereților alveolari este tapetată de membrane acidofile. Ariile de atelectazie (alveole colabate, cu

Scanned with OKEN Scanner

aspect de fante) alternează cu spații aerate. Dependent de stadiul bolii se pot observa necroze epiteliale şi aspecte de organizare conjunctivă.

Patogenie

Membranele hialine apar datorită deficitului de formare a surfactantului alveolar. Diferite condiții conduc fie la o imaturitate a pneumocitelor tip II (ex. prematuritatea), fie la afectarea acestora şi a secreției de surfactant (ex. diabet, sarcini multiple, operația cezariană, aspirația de lichid amniotic). Nivelul redus de surfactant are ca efect colabarea alveolelor şi instalarea stării de hipoxie. Hipoxia, împreună cu vasoconstricția pulmonară reflexă care se produce, vor determina lezarea celulelor endoteliale şi a celulelor epiteliale alveolare, cu creşterea permeabilității şi exudarea de plasmă bogată în fibrinogen. Acesta va precipita de-a lungul pereților alveolari, formând membrane hialine. Prezența membranelor hialine va agrava şi mai mult hipoxia.

Sindromul de distresă respiratorie acută care se instalează poate să se complice cu leziuni extrapulmonare grave:

- hemoragie cerebrală (datorată hipoxiei);
- stoparea închiderii canalului arterial (care în mod normal este stimulată de oxigenarea sângelui);
- enterocolită necrotizantă (prin afectare ischemică);
- displazie bronhopulmonară determinată de ventilația artificială şi toxicitatea oxigenului asupra epiteliului alveolar.

Tardiv, în evoluție, membranele hialine pot fi organizate conjunctiv cu producerea de fibroze alveolare.

Majoritatea cazurilor pot fi rezolvate favorabil prin terapie cu surfactant artificial.

7.7. TUMORILE PULMONARE

Tumorile maligne pulmonare pot fi primare sau secundare.
Tumorile primare sunt reprezentate de:
- carcinomul bronhogenic (90-95%);
- carcinoidul bronşic (5%);
- tumori mezenchimale şi alte tumori (2-5%)

7.7.1. Carcinomul bronhogenic

Carcinomul bronhogenic reprezintă cea mai frecventă cauză de deces prin tumoră malignă în țările dezvoltate. Este mai frecvent la bărbați, dar frecvența sa a început să crească dramatic şi la sexul feminin (raportul actual este de 1,5/1). Incidența este maximă între 40-70 ani, reflectând efectul cumulativ al diferiților carcinogeni.

Etiopatogenia este în relație cu fumatul, poluanții industriali, iradierea, prezența cicatricelor pulmonare.

Riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar creşte la fumători paralel cu numărul de țigări fumate zilnic şi cu vârsta la care persoana a început să

Scanned with OKEN Scanner

fumeze. Expunerea de lungă durată la fumul de ţigară determină apariţia leziunilor de metaplazie şi displazie a epiteliului bronşic, leziuni preneoplazice.

Poluanţii industriali cu risc de dezvoltare a carcinomului pulmonar sunt diverşi: materiale radioactive, azbest, nichel, crom, oxizi de fier.

Clasificare

Din punct de vedere histopatologic, carcinomul pulmonar poate fi de 4 tipuri:

- carcinom scuamocelular (epidermoid) – 25-40%;
- adenocarcinom – 25-40% (inclusiv carcinomul bronşioloalveolar);
- carcinom adeno-scuamos;
- carcinom anaplazic cu celule mici (cu celule în "bob de ovăz") – 20-25%;
- carcinom anaplazic cu celule mari – 10-15%;
- carcinom cu celule gigante.

Majoritatea clinicienilor preferă clasificarea în două mari grupe care se diferenţiază prin caracterele evolutive şi răspunsul la terapie:

- carcinom cu celule mici (cu răspuns iniţial favorabil la chimioterapie);
- carcinom cu celule mari (sau non – mici), rezistent la chimioterapie.

În 70% din cazuri carcinomul are originea în bronşiile mari, având o localizare centrală (hilară); în 30% din cazuri, originea este la nivelul bronşiilor mici sau alveolelor, localizarea fiind periferică.

În carcinomul epidermoid şi carcinomul cu celule mici pot apare sindroame paraneoplazice.

- **Carcinomul epidermoid (scuamo-celular)**

Carcinomul epidermoid este cel mai frecvent tip, afectează în special bărbaţi, fiind asociat cu fumatul şi bronşita cronică. Se dezvoltă în bronşiile mari segmentare pe leziuni de metaplazie epidermoidă şi este localizat frecvent în hilul pulmonar. Clinic, tumora este silenţioasă până în momentul în care determină obstrucţie bronşică (moment în care apar simptoame respiratorii legate de aceasta). Distal obstrucţiei se poate produce atelectazie şi pneumonie post obstructivă.

Macroscopic, tumora poate fi vegetantă, infiltrativă şi ulcerată. Peretele bronşic este infiltrat tumoral, cu extindere neregulată în parenchimul pulmonar din jur. Frecvent se produc necroze centrale cu cavitaţie vizibilă radiologic.

Microscopic, aspectul este diferit în funcţie de gradul de keratinizare şi dezvoltarea de punţi intercelulare, tumorile variind de la bine diferenţiate, la nediferenţiate. Deseori, în vecinătatea carcinomului invaziv, se constată arii de carcinom in situ (CIS), displazie sau metaplazie epidermoidă.

Comparativ cu alte tipuri, are un ritm mai lent de creştere.

Uneori se pot asocia sindroame paraneoplazice (cel mai frecvent hipercalcemie).

- **Adenocarcinomul**

Adenocarcinomul are tendinţa de a se dezvolta mai periferic decât carcinomul epidermoid, la nivelul bronşiilor de ordinul 1 şi 2. Are o repartiţie egală pe sexe, fiind cel mai frecvent tip histologic la femei. Nu s-a constatat o

Scanned with OKEN Scanner

asociere clară cu fumatul. În unele cazuri se presupune dezvoltarea la nivelul unor cicatrice pulmonare preexistente. Datorită localizării periferice, majoritatea tumorilor nu determină o simptomatologie respiratorie obstructivă, motiv pentru care uneori, diagnosticul este precizat în prezența unei tumori pulmonare periferice de dimensiuni mici, abia după ce tumora a metastazat larg. La precizarea diagnosticului, în majoritatea cazurilor, există și extensie pleurală. În general are un ritm mai lent de creștere. Acest aspect și localizarea periferică, o fac mai frecvent pretabilă la rezecție chirurgicală.

Macroscopic, tumora este infiltrativă, alb-gălbuie. Poate fi solitară sau multiplă. Dacă celulele secretă mucus, are un aspect mucoid.

Microscopic se descriu 4 forme: acinar (celulele maligne formează spații glandulare), papilar, solid cu producție de mucus și bronșioloalveolar.

Carcinomul bronșioloalveolar se caracterizează printr-un aspect macroscopic și radiologic asemănător cu al unei pneumonii. Reprezintă 5% din totalitatea cazurilor și derivă din celulele epiteliale alveolare și bronșice (celulele Clara și pneumocitele tip II). Se particularizează prin invazia în pulmon de-a lungul septurilor alveolare. Uneori poate avea aspect nodular, solitar sau multiplu.

Microscopic, este alcătuit din celule cilindrice uniforme care tapetează spațiile alveolare și proliferează cu aspect difuz în pulmon. Se mențin mici spații aeriene în sacii alveolari. Celulele secretă mucine. În alte cazuri, celulele sunt cubice, nu secretă mucine și formează mase tumorale solitare (în aceste cazuri prognosticul este mai bun decât în alte forme de carcinom pulmonar).

- **Carcinomul adeno-scuamos**

Se caracterizează prin prezența atât a elementelor glandulare, cât și scuamoase. Reprezintă 10 % din cazurile de cancer pulmonar. Este mai frecvent localizat periferic, în asociere cu cicatrice.

- **Carcinomul anaplazic cu celule mici**

Reprezintă cea mai malignă formă de cancer pulmonar, are ritm rapid de dezvoltare, metastazează larg și este practic incurabilă chirurgical. Are originea în epiteliul bronșic, dar prezintă diferențiere spre celulele neuroendocrine (conțin granule de neurosecreție). Tumora are o strânsă corelație cu fumatul. Se localizează mai frecvent central. Macroscopic are aspect cenușiu, este friabilă, cu arii largi de necroză. Sunt descrise două subtipuri histologice:

- cu celule rotunde/ovalare - celule în „bob de ovăz" sau limfocit-like;
- cu celule fuziforme sau poligonale (tip intermediar).

Prin microscopie electronică se pot identifica în citoplasmă granule cu centru electron dens neurosecretorii, similare cu cele din celulele argentafine neuroendocrine (celulele Kulchitsky) din epiteliul bronșic. Acest aspect, alături de identificarea imunohistochimică a unor markeri precum enolaza neuron specifică, demonstrează, derivația celulelor maligne din aceste celule).

- **Carcinomul cu celule mari**

Acest tip este un carcinom anaplazic cu celule poligonale mari, cu nuclei veziculoși. Tumorile pot fi localizate central sau periferic. Este posibil să

Scanned with OKEN Scanner

reprezinte un carcinom epidermoid sau un adenocarcinom foarte nediferențiate. Prognosticul este foarte rezervat, cu atât mai mult cu cât, în momentul diagnosticului, tumorile deseori au metastazat.

Extensie şi căi de metastazare:

- extensia locală: o tumoră cu origine bronşică invadează peretele şi apoi se extinde în parenchimul pulmonar. Frecvent se produce extensie la distanță în pulmon peribronşic, de-a lungul pereților. În tumorile avansate se constată extensie directă la nivel pleural sau în mediastin;
- diseminare limfatică în ganglionii homolaterali şi controlaterali peribronşici şi hilari, apoi în ganglionii mediastinali şi supraclaviculari;
- diseminare transcelomică cu însămânțare pleurală şi revărsat pleural tumoral;
- diseminare hematogenă cu localizări secundare în creier (simptoame SNC), os (fracturi patologice), ficat (hepatomegalie şi icter), suprarenale.

În momentul prezentării la medic, 70% din pacienți prezintă metastaze; 30% din internări fiind determinate de simptomatologia produsă de metastaze.

Extensia locală şi diseminarea metastatică pot determina o serie de modificări secundare:

- obstrucția bronşică parțială determină emfizem localizat distal;
- obstrucția completă se soldează cu atelectazie;
- interferarea drenajului bronşic are drept consecințe: bronşite supurate severe, pneumonii post-obstructive, bronşiectazie, abcese pulmonare;
- compresia sau invazia venei cave superioare determină sindrom de venă cavă (congestie venoasă şi edem al braţelor);
- prin invazia lanțului simpatic cervical se produce sdr. Horner;
- prin intersarea regiunii hilare stângi apare paralizie de nerv laringeal recurent;
- neurite brahiale prin invazia plexului nervos în tumorile localizate apical.
- extensia locală la pericard sau pleură determină pericardită, respectiv pleurită.

Sindroame paraneoplazice:

Sindroamele paraneoplazice însoțesc în special carcinomul epidermoid şi carcinomul cu celule mici. Pot fi foarte variate:

- hiponatremie (producere neadecvată de ADH);
- hipercalcemie (parathormon);
- hipocalcemie (calcitonină);
- sdr. carcinoid (serotonină);
- sdr. Cushing (ACTH);
- ginecomastie (gonadotrofine).

Prognosticul în carcinomul pulmonar este în general rezervat. În raport cu tipul histologic şi stadiul tumorii, supraviețuirea la 5 ani este de 5-30%. Dintre carcinoamele cu celule non-mici, carcinomul bronşioloalveolar pare să aibă un prognostic mai bun. Carcinoamele epidermoide pot fi tratate chirurgical cu succes doar în 20% din cazuri. Carcinoamele cu celule mici sunt foarte radio

Scanned with OKEN Scanner

şi chimiosensibile, dar extensia largă a tumorii în momentul diagnosticului presupune un prognostic rezervat.

7.7.2. Tumorile neuroendocrine

Sunt tumori pulmonare cu aspecte morfologice şi biochimice asemănătoare sistemului celulelor neuroendocrine. În această categorie se înscriu tumori benigne, carcinoidul şi carcinomul cu celule mici.

Tumorile benigne (care prin evoluţia lor, nu au o semnificaţie deosebită) şi carcinomul cu celule mici (prezentat mai sus), nu vor fi discutate.

Carcinoidul bronşic (tumora neuroendocrină pulmonară atipică)

Carcinoidul bronşic se localizează la nivelul bronşiilor mari. Tumora se dezvoltă endobronşic, proemină în lumen şi poate produce uneori obstrucţia totală a bronşiei. Are o distribuţie egală pe sexe. Este mai frecvent la vârste de sub 40 ani. Uneori poate creşte infiltrativ, invaziv local şi poate metastaza. Celulele aparţin sistemului APUD (au granule argentafine) şi secretă diferiţi hormoni polipeptidici, în special serotonină, putând determina uneori sindrom carcinoid.

Prognosticul este în general bun, cu o supravieţuire la 5 ani de 80%.

7.7.3. Tumorile pulmonare secundare (metastazele)

După carcinomul pulmonar primar, metastazele ocupă locul al doilea ca frecvenţă. Mai frecvent acestea se produc pe cale hematogenă, de la tumori primare localizate în special în rinichi, glanda mamară, testicul, tract gastro-intestinal.

Uneori, tumorile metastatice (fie provenite din pulmon, fie din localizări extrapulmonare) infiltrează difuz vasele limfatice pulmonare producând sindromul numit limfangită carcinomatoasă. Acesta este rapid fatal.

Posibilităţi de diagnostic morfologic în tumorile pulmonare

Diagnosticul morfologic al tumorilor bronho-pulmonare poate fi realizat prin examen citologic sau examen histopatologic.

Citodiagnosticul se bazează pe:

- examenul citologic al sputei expectorate;
- examenul citologic al revărsatelor pleurale;
- examenul citologic al lichidului de spălătură bronho-alveolară;
- examenul citologic al materialului obţinut prin puncţie aspiraţie cu ac fin percutană, ghidată echografic.

Histodiagnosticul este precizat prin examenul microscopic al fragmentelor tisulare obţinute prin biopsie:

- bronhoscopie şi biopsie bronşică ţintită sau biopsie transbronşică;
- biopsie pulmonară percutană;
- biopsie pulmonară chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

7.8. PATOLOGIA PLUREI

Suprafața pleurală poate fi implicată într-o varietate de boli: pneumonii, boli de colagen, artrită reumatoidă, insuficiență cardiacă, metastaze tumorale, etc. Celulele mezoteliale care tapetează pleura reacționează rapid, rezultatul fiind acumularea de lichid în cavitatea pleurală. Lichidele acumulate pot fi exudate sau transudate.

► **Transudatul** (hidrotorax) se caracterizează prin acumularea unui lichid clar, cu densitate proteică scăzută (< 30 g/litru). Se datorează creşterii presiunii hidrostatice (insuficiență cardiacă, insuficiență renală) sau scăderii presiunii coloid osmotice (hipoalbuminemia din ciroza hepatică).

► **Exudatele** sunt consecința inflamațiilor pleurale. Lichidul acumulat are densitate proteică crescută (>30 g/litru). Exudatele pot fi seroase, sero-fibrinoase, fibrinoase, purulente (un exudat purulent franc este denumit empiem pleural), cazeoase (tuberculoză), sero-hemoragice (tumori).

Etiologia exudatelor este variată:

- infecții (ex. bacterii, bacil tuberculos, ş.a.);
- tumori (metastaze pleurale, carcinom pulmonar, mezoteliom pleural);
- infarcte pulmonare (boala trombo-embolică);
- boli autoimune (artrită reumatoidă, LES);
- boli abdominale (pancreatite, abcese subfrenice, sdr. Meig).

În cavitatea pleurală se pot produce şi alte tipuri de acumulări:

- acumularea de limfă este mai frecventă pe partea stângă, fiind rezultatul obstrucției canalului limfatic prin tumori sau posttraumatic. Este denumită **chilotorax**.

- hemoragia în spațiul pleural poate avea cauze diferite: afectarea vaselor de sânge, ruptura unui anevrism aortic, traumatisme ale aortei ascendente. Poartă denumirea de **hemotorax**.

- acumularea de aer care provine fie de la nivel pulmonar (emfizem, ventilație mecanică), fie din exterior (toracenteză, traumatisme) este denumită **pneumotorax**. Se poate complica cu infecții secundare, rezultând un **pio-pneumotorax**.

Acumulările importante pot determina compresia pulmonilor şi atelectazie.

7.8.1. Inflamațiile pleurale

Inflamația pleurală este denumită pleurită sau pleurezie. Cauza cea mai frecventă este infecția cu agenți diverşi: bacterii, majoritatea provenind de la leziuni pulmonare (Str. Pneumoniae, Haemophilus, Klebsiella, Pseudomonas, Bacteroides), virusuri (Coxsackie, echo, adenovirusuri), fungi. Exudatul poate avea aspecte diferite în raport cu etiologia. În infecțiile acute bacteriene în exudat predomină PMN. În inflamații cronice (ex. tuberculoza) şi virale predomină limfocitele.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamația poate fi și de alte etiologii: infarct pulmonar, artrită reumatoidă, LES, uremie, etc.

Exudatele fibrinoase pot fi organizate conjunctiv producând aderențe fibroase pleurale. Uneori, foițele pleurale pot deveni mult îngroșate, opace, sudate prin simfize pleurale strânse (pahipleurită). În pleureziile tuberculoase vechi pot fi prezente și calcificări.

7.8.2. Tumorile pleurale

Cele mai frecvente tumori cu localizare pleurală, sunt de origine metastatică, fie pe cale limfatică (ex. de la glanda mamară), fie prin extensie directă a unui carcinom pulmonar. Exudatul acumulat va conține celule maligne. Diagnosticul poate fi precizat prin ex. citologic al lichidului pleural sau prin biopsie pleurală.

Tumorile primare ale pleurei sunt rare și în relație strânsă cu expunerea la azbest.

Tumora fibroasă solitară (denumită în trecut mezoteliom fibros solitar) nu este în relație cu expunerea la azbest. Macroscopic, este bine delimitată, lobulară, de culoare cenușie sau gălbuie, cu aspect fasciculat. Microscopic se identifică atât forme benigne (mai frecvente), cât și maligne. Tumorile benigne sunt compuse din fascicule de celule fibroblast-like și fascicule de fibre de colagen. Formele maligne se caracterizează prin celularitate înaltă, atipii, mitoze și arii de necroză tumorală.

O semnificație deosebită însă, o are mezoteliomul malign, tumoră care se poate dezvolta chiar și după intervale de latență foarte lungi de la întreruperea expunerii la azbest (50 ani). Tumora are o malignitate înaltă, se extinde rapid, difuz, pe suprafața ambilor pulmoni și la nivel pericardic realizând un înveliș fibros gros, inextensibil, în care se găsesc noduli necircumscriși, cenușii-albicioși. Aproape întotdeauna există și un exudat acumulat. Pentru diagnostic este importantă biopsia pleurală. Microscopic, celulele mezoteliale maligne se dispun sub formă de cuiburi solide, structuri papilare sau cu aspect glandular. O variantă este mezoteliomul cu celule fuziforme (sarcomatoid), care uneori se însoțește cu o reacție desmoplazică intensă (depunere masivă de țesut fibros). Uneori este foarte dificil diagnosticul diferențial cu un adenocarcinom pulmonar extins la pleură. În astfel de situații, sunt utilizate tehnici speciale, de histochimie (demonstrarea producției de acid hialuronic de către celulele din mezoteliom prin coloratia albastru Alcian sau colorații pentru fier coloidal), microscopie electronică și imunohistochimie (celulele în mezoteliom sunt pozitive pentru keratin și frecvent pentru vimentin, antigen de membrană epitelială, componente ale membranei bazale, proteina S-100). Metastazele în mezoteliom sunt rare.

Prognosticul este în relație cu stadiul tumorii, dar în general este deosebit de rezervat, decesul survenind în aproximativ 10 luni de la precizarea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

8 PATOLOGIA TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

8.1. MORFOPATOLOGIA ESOFAGULUI

8.1.1. Anomalii congenitale

• **Atrezia şi fistulele**

Defectele de dezvoltare ale esofagului sunt rare, dar este întotdeauna necesară corectarea lor chirurgicală, deoarece sunt incompatibile cu viaţa.

Agenezia semnifică absenţa totală a esofagului. Este o malformaţie extrem de rară, mai frecvente fiind atreziile şi formarea fistulelor.

În atrezie, un segment al esofagului este reprezentat pe o porţiune de un cordon necanalizat, care conectează o pungă proximală, comunicantă cu faringele, cu o pungă inferioară, care comunică cu stomacul. Este frecvent localizată la nivelul bifurcaţiei traheei şi este asociată cu o fistulă care conectează punga superioară sau inferioară a esofagului cu traheea sau cu o bronşie principală. Aceste anomalii pot fi asociate cu malformaţii cardiace.

Consecinţele sunt reprezentate de aspiraţia de alimente şi fenomenele de asfixie paroxistică, cu apariţia pneumoniei de aspiraţie şi a unui dezechilibru hidro-electrolitic sever.

8.1.2. Leziuni asociate cu disfuncţie motorie

Pasajul alimentelor prin esofag este determinat de gravitaţie şi de funcţia motorie coordonată a peristalticei, pentru a ajunge în stomac şi pentru a împiedeca refluxul conţinutului gastric.

Disfuncţia motorie a esofagului inferior determină patru entităţi majore: acalazia, hernia hiatală, diverticulii Zencker şi epifrenic şi sindromul Mallory-Weiss.

○ **Acalazia** (cardiospasmul) poate fi primară sau secundară. Acalazia primară se explică prin modificările degenerative ale inervaţiei neurale intrinseci a esofagului sau extrinseci a nervului vag sau a nucleului motor dorsal al vagului. Acalazia secundară poate apare în boala Chagas, în care Tripanosoma cruzi determină distrucţia plexului mienteric la nivel esofagian, duodenal, colic şi ureteral, urmată de dilatarea acestor viscere. Bolile nucleilor motori dorsali (mai ales poliomielita) sau ablaţia chirurgicală, neuropatia autonomă diabetică, leziunile infiltrative (tumori maligne, sarcoidoză, amiloidoză) pot să determine afecţiuni similare acalaziei. În majoritatea cazurilor acalazia este totuşi o afecţiune primară, de cauză incertă.

Acalazia este caracterizată prin trei anomalii majore: absenţa peristalticei, relaxarea parţială sau incompletă a sfincterului esofagian inferior (SEI) şi tonusul intens în repaus al sfincterului esofagian inferior.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

În acalazia primară se produce dilatarea progresivă a esofagului deasupra SEI. Peretele esofagian poate fi de grosime normală, îngroşat datorită hipertrofiei stratului muscular sau foarte subțire datorită dilatării. Celulele ganglionare mienterice sunt obişnuit absente sau reduse numeric în regiunea sfincterului inferior. Stratul mucos poate să nu fie afectat, dar uneori se observă inflamație, ulcerație sau o îngroşare fibroasă deasupra sfincterului inferior.

- **Hernia hiatală**

Hernia hiatală este caracterizată prin pătrunderea unui segment gastric prin hiatusul esofagian, în torace. Hernia hiatală se poate produce prin două mecanisme care dau numele leziunii:

- Hernia hiatală axială (prin alunecare) reprezintă 95% din cazuri. Esofagul este prea scurt. motiv pentru care. o parte din stomac trece în torace. având aspect de clopot.

- Hernia hiatală paraesofagiană sau neaxială, în care o porțiune a stomacului la nivelul marii curburi, pătrunde în torace printr-un orificiu diafragmatic lărgit.

Complicații:

- esofagita de reflux;
- ulcere peptice;
- hemoragii;
- perforații.

- **Diverticulii**

Diverticulul este o pungă externă formată din toate straturile peretelui şi care comunică cu lumenul. Spre deosebire de acesta, un diverticul fals reprezintă o pungă externă formată numai din mucoasă şi / sau submucoasă. Diverticulii adevărați sunt descoperiți la vârste înaintate şi pot apare la nivelul celor trei stricturi fiziologice ale esofagului:

- diverticul Zencker, sub sfincterul esofagian superior;
- diverticul de tracțiune, în vecinătatea stricturii medii, corespunzător bifurcației traheei;
- diverticul epifrenic, imediat deasupra SEI.

Disfuncția motorie a ramului cricofaringean este implicată în geneza diverticulului Zencker. Bridele cicatriceale rezultate din limfadenita mediastinală (ex. în tuberculoză) ar putea fi o cauză de producere a diverticulului de tracțiune. Lipsa de coordonare a peristalticei, cu relaxarea SEI, stă la originea diverticulului epifrenic.

Diverticulul Zencker poate să aibă mai mulți centimetri lungime putând determina acumularea unor cantități semnificative de alimente. Simptoamele tipice sunt reprezentate de regurgitarea alimentară în absența disfagiei, la care se asociază o formațiune palpabilă. Diverticulul midesofagian este asimptomatic. Diverticulul epifrenic poate determina regurgitări nocturne ale unor cantități masive de lichid.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

○ **Sindromul Mallory-Weiss**

Dilacerările longitudinale de la nivelul joncțiunii eso-gastrice constituie sindromul *Mallory-Weiss*. Acest sindrom apare la alcoolici şi este atribuit episoadelor de vărsături şi de reflux al conținutului gastric.

Morfopatologie

Dilacerările liniare, neregulate, sunt orientate în axul lumenului esofagian, şi au lungimi diferite, de la câțiva milimetri, la câțiva centimetri. Leziunile sunt localizate la nivelul joncțiunii eso-gastrice sau în partea proximală a mucoasei gastrice. Dilacerarea poate să cuprindă numai mucoasa sau poate penetra profund şi să determine perforarea peretelui. Aspectele histologice nu sunt specifice, se prezintă ca leziuni traumatice asociate cu arii de hemoragie recentă şi inflamație nespecifică. Procesul inflamator se poate solda cu ulcerații sau se poate extinde, cu producerea unei mediastinite.

8.1.3. Esofagita

Leziunile inflamatorii ale mucoasei esofagiene sunt răspândite în toată lumea, dar cu incidență diferită. În Iranul de Nord şi în unele regiuni ale Chinei, incidența esofagitei este de peste 80%, cauza fiind necunoscută. În SUA şi țările vest-europene incidența este de 10-20% la populația adultă.

Deşi inflamația poate avea cauze multiple, preponderentă în țările vestice este esofagita de reflux, determinată de refluxul conținutului gastric.

Morfopatologie

Modificările patologice depind de agentul cauzal, de intensitatea acestuia şi de durata expunerii.

- Esofagita uşoară poate apare macroscopic ca o simplă hiperemie.
- În esofagita severă, mucoasa prezintă eroziuni epiteliale confluente sau ulcerații.

Esofagita de reflux necomplicată prezintă trei aspecte caracteristice:

- eozinofile cu sau fără neutrofile în stratul epitelial (acestea marchează leziuni mai severe);
- hiperplazia zonei bazale;
- alungirea papilelor constituite din corion.

Aspecte clinice

Manifestarea clinică dominantă este senzația de arsură esofagiană, însoțită uneori de regurgitare de lichid acid. Severitatea simptoamelor nu se corelează cu prezența şi gradul histologic al esofagitei.

Consecințele potențiale ale esofagitei de reflux severe sunt hemoragia, formarea de stricturi şi esofagul Barrett care poate favoriza apariția adenocarcinomului.

8.1.4. Esofagul Barrett

Esofagul Barrett (EB) este o complicație a refluxului gastro-esofagian de lungă durată, care apare la 11% din bolnavii cu esofagită de reflux simptomatică, precum şi la unii pacienți cu reflux asimptomatic. Esofagul

Barrett este definit ca o înlocuire a epiteliului scuamos stratificat distal, cu un epiteliu cilindric metaplazic anormal, care conține și celule caliciforme.

Refluxul gastro-esofagian prelungit și recidivant determină o reacție inflamatorie în corion și ulcerarea mucoasei. Vindecarea se realizează prin proliferarea celulelor stem și re-epitelizare. Într-un micromediu anormal, cu pH scăzut la nivelul esofagului distal, celulele se diferențiază într-un epiteliu cilindric anormal, care părea să fie mai rezistent la refluxul conținutului gastric.

În plus față de simptomatologia esofagitei de reflux, semnificația clinică principală a esofagului Barrett este riscul de 30-40 de ori mai mare de apariție a adenocarcinomului. Alte complicații sunt ulcerațiile cu hemoragie și stenoza cicatriceală.

Morfopatologie.

Esofagul Barrett se prezintă macroscopic ca o arie de mucoasă neregulată, roșie, între mucoasa scuamoasă esofagiană, de culoare roz-pal și mucoasa gastrică, de culoare brun-deschis, mai umedă. În general, EB apare sub forma unor limbi de mucoasă care se extind de la joncțiunea gastro-esofagiană ca o bandă neregulată, circumferențială, deplasând cranial joncțiunea scuamo-cilindrică sau ca plăci (insule) în esofagul distal. Microscopic, epiteliul scuamos esofagian este înlocuit cu un epiteliu cilindric metaplazic. Leziunile pot fi în focare, cu variații în structura histologică de la o zonă la alta, pentru diagnostic fiind uneori necesare endobiopsii multiple, repetate. Elementul histopatologic critic în evaluarea acestora este recunoașterea modificărilor displazice, precursoare ale transformării maligne.

8.1.5. Carcinomul esofagian

La nivelul esofagului pot apare tumori benigne epiteliale (papilomul scuamos) sau mezenchimale (leiomiomul, hemangiomul, etc.), dar acestea sunt foarte rare.

Carcinomul esofagian are o incidență foarte diferită în diverse arii geografice. În SUA apar aproximativ 6 cazuri noi la 100000 de locuitori pe an reprezentând 1-2% din cauzele de deces prin cancer. În Asia, prevalența carcinomului esofagian este de peste 100 de cazuri/100000, ceea ce presupune un procent, între cauzele de deces prin cancer, de 20%. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații. În SUA, populația neagră este de 3-4 ori mai frecvent afectată, comparativ cu rasa albă. Aceste contraste epidemiologice conțin cheia cauzelor încă nedescifrate ale cancerului esofagian.

Etiopatogenie

S-a observat că o serie de factori de mediu sau din dietă se asociază cu carcinomul esofagian scuamos (tabel 8.1).

Esofagul Barrett este un precursor recunoscut pentru adenocarcinomul esofagian.

S-a atras atenția asupra legăturilor între factorii de risc și modificările moleculare. De exemplu, gena supresor tumorală p53 este anormală în până la 50% din cazurile de carcinom scuamos, corelându-se cu excesul de fumat și

Scanned with OKEN Scanner

alcool. Frecvența mutațiilor p53 în esofagul Barrett, crește în paralel cu gradul displaziei mucoasei. De fapt, alterările sau pierderea p53 și a altor gene supresor tumorale poate fi identificată în majoritatea cancerelor esofagiene.

Tabelul nr. 8.1. Factori de risc în carcinomul scuamos al esofagului

Tulburări esofagiene	esofagita de lungă durată acalazia sdr. Plummer-Vinson (membrane esofagiene, anemie hipocromă, glosită atrofică)
Stil de viață	consum de alcool fumat excesiv
Dietă	deficiențe vitaminice (A, C, riboflavină, tiamină, piridoxină); deficiență de oligoelemente (zinc, molibden)
Predispoziție genetică	*Tilosis* (hiperkeratoză palmară și plantară)

Morfopatologie

Carcinoamele scuamoase sunt precedate de un prodrom lung de displazie epitelială a mucoasei, urmată de carcinom in situ și în final, evoluția spre carcinom invaziv. Macroscopic, leziunile din stadiile precoce apar ca îngroșări sau reliefări albe-cenușii, mici, ale mucoasei. Într-o perioadă de luni, până la ani, aceste leziuni devin mase tumorale, cu următoarele forme macroscopice:

1) mase polipoide, conopidiforme, exofitice, care proemină în lumen - **carcinom vegetant**,

2) **carcinom ulcerat** – ulcerație carcinomatoasă necrotizantă profundă care poate eroda căile respiratorii, aorta sau alt organ mediastinal;

3) **carcinom infiltrativ difuz,** care determină îngroșarea și rigiditatea peretelui esofagian, cu îngustarea lumenului.

Localizarea este în aproximativ 20% din cazuri, în esofagul cervical și toracic superior; aproximativ 50% din cazuri în treimea medie și 30% în treimea inferioară.

Histologic, majoritatea (90%) sunt carcinoame scuamoase, cu variate grade de diferențiere și cheratinizare. Astfel, carcinoamele scuamoase esofagiene pot fi histologic bine diferențiate, când peste 75% din tumoră prezintă insule de celule scuamoase mari, poligonale, cu tonofibrile și formarea de perle epiteliale sau globi cornoși. Tipul cel mai frecvent este moderat diferențiat, când există insule de celule diferențiate și mai puțin diferențiate. Tipul slab diferențiat se caracterizează prin faptul că elementele diferențiate sunt sub 25%.

În 10% din cazuri, tumora este un adenocarcinom dezvoltat din mucoasa displazică a esofagului Barrett. Adenocarcinomul se localizează în esofagul distal și poate invada partea cardială subiacentă a stomacului. În SUA, adenocarcinomul reprezintă aproximativ o pătrime din toate carcinoamele esofagiene și mai mult de jumătate din acestea sunt localizate în treimea distală

Scanned with OKEN Scanner

a esofagului. Inițial, adenocarcinomul apare ca plăci plate sau ușor proeminente pe o mucoasă de aspect macroscopic normal. Ulterior, formează mase nodulare mari sau prezintă ulcerații profunde sau aspecte infiltrativ difuze.

Histologic, majoritatea tumorilor au aspect glandular - adenocarcinom cu producere de mucus de tip intestinal, în relație cu mucoasa metaplazică preexistentă. Dezvoltarea de tumori de alte tipuri celulare similare intestinului, susține conceptul că epiteliul Barrett apare din celule multipotente cu capacitate de diferențiere multiplă.

Aspecte clinice

Carcinomul esofagian este insidios la debut, cu apariția tardivă a disfagiei și a obstrucției progresive. Pierderea în greutate, anorexia, fatigabilitatea, sunt semnele clinice care apar tardiv.

Diagnosticul este precizat prin tehnici de imagistică și endoscopie cu biopsie. Deoarece aceste carcinoame invadează frecvent rețeaua bogată de vase limfatice periesofagiană, excizia chirurgicală nu este suficientă pentru vindecare. De aceea, intervenția chirurgicală este eficientă terapeutic doar în stadii precoce, când tumora este limitată la mucoasă sau submucoasă.

8.1.6. Varicele esofagiene

Unul din principalele puncte de comunicare între circulația splahnică și circulația veloasă sistemică, este plexul venos esofagian. Când fluxul sanguin portal este împiedicat de a pătrunde în ficat (ex. ciroza hepatică), apare hipertensiunea portală, cu formarea de puncte de comunicare între sistemul port și cel venos sistemic. Astfel, fluxul sanguin portal este drenat prin venele coronare ale stomacului în plexul venos subepitelial și submucos esofagian, apoi în venele azigos și cavă superioară. Presiunea crescută în plexul esofagian produce deformarea sinuoasă a venelor dilatate, acestea fiind denumite varice. Varicele apar la aproximativ două treimi din bolnavii cu ciroză, mai ales alcoolică.

Morfologie

Varicele apar mai întâi ca vene dilatate sinuoase în submucoasa părții distale a esofagului și proximale a stomacului. Efectul net este proeminența neregulată a mucoasei în lumen. Când varicele nu sunt rupte, mucoasa poate fi normală, dar frecvent este inflamată și erodată.

Ruptura varicelor esofagiene produce hemoragie digestivă superioară masivă în lumen, precum și sufuziunea sângelui în peretele esofagian. Varicele nu produc simptoame până când nu se rup. În ciroza avansată, 50% din bolnavi decedează prin ruptura varicelor, fie ca o consecință directă a hemoragiei, fie prin favorizarea instalării comei hepatice.

Alte cauze de sângerare sunt gastritele de însoțire ale ulcerului peptic sau fisurilor esofagiene.

Scanned with OKEN Scanner

8.2. MORFOPATOLOGIA STOMACULUI

8.2.1. Malformațiile congenitale

• **Stenoza pilorică** are o incidență de aproximativ 0,4% din nou-născuții vii. Anomalia are caracter familial, fiind de trei ori mai frecvent întâlnită la sexul masculin, mai ales la primul nou-născut. Copiii prezintă vărsături, la vârsta de 3-4 săptămâni. Îngroşarea marcată a musculaturii pilorice este aspectul caracteristic, iar miotomia este tratamentul curativ.

• **Parenchimul pancreatic heterotopic** poate fi observat în stomacul distal, predominant în submucoasă. Aceste focare sunt frecvent sub 1 cm diametru. În general, pancreasul ectopic este constituit din acini şi ducte, insulele apar mai rar. Clinic, bolnavul prezintă sindrom de obstrucție pilorică şi dureri epigastrice.

• **Hernia diafragmatică** reprezintă hernierea stomacului şi a altor organe abdominale printr-o absență (defect) a unei porțiuni de diafragm asociată sau nu, cu absența lobului pulmonar stâng. Nou-născutul va prezenta insuficiența respiratorie.

8.2.2. Gastrite

Gastrita este definită ca inflamația mucoasei gastrice. Cele mai frecvente sunt cazurile de gastrite cronice, dar uneori se pot observa forme distincte de gastrite acute.

Inflamația poate fi predominant acută cu infiltrații neutrofilice sau cronică, cu limfocite, plasmocite sau ambele tipuri de inflamație asociată cu metaplazie intestinală şi atrofie.

• **Gastrita acută**

Gastrita acută este un proces inflamator tranzitoriu la nivelul mucoasei. Inflamația poate fi însoțită de hemoragie intramucoasă asociată frecvent cu eliminarea unor părți superficiale de mucoasă, cu formarea de exulcerații. Această formă severă erozivă, este o cauză importantă pentru hemoragiile gastrointestinale acute.

Patogeneza este puțin precizată, dar s-a constatat frecvent că gastrita acută apare în asociație cu următorii factori:

- utilizarea în doze mari a medicamentelor antiinflamatorii ne-steroidiene (aspirina);
- consumul excesiv de alcool;
- fumat excesiv;
- medicamente citostatice anticanceroase;
- uremia;
- infecții sistemice (ex. salmoneloza);
- stress sever (ex. traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale);
- ischemie şi şoc;
- încercări de sinucidere cu acizi;
- traumatisme mecanice (ex. intubația nazogastrică);

Scanned with OKEN Scanner

- reflux de secreţii biliare, după gastrectomie distală.

Una sau mai multe din aceste influenţe pot opera astfel: distrugerea stratului de mucus aderent, stimularea secreţiei acide, cu retrodifuziunea ionilor de hidrogen în epiteliul superficial, producerea scăzută de tampon bicarbonat de către celulele epiteliale superficiale, fluxul sanguin redus în mucoasă şi lezarea directă a epiteliului. Uneori, mai multă factori pot acţiona sinergic.

Morfopatologie

Apar o serie de leziuni cu grade variate de severitate, de la leziuni localizate (ca cele asociate cu antiinflamatorii ne-steroidiene), la leziuni difuze şi de la inflamaţie superficială, la afectarea întregii grosimi a mucoasei, cu hemoragie şi eroziuni în focar. Eroziunile asociate cu hemoragia gastrică sunt imediat observate prin endoscopie ce stabileşte diagnosticul de gastrită acută erozivă.

În toate variantele de gastrită acută, histologic, se observă edem şi infiltrat inflamator cu neutrofile în corion şi epiteliu, cu microhemoragii şi dispariţia în focar a porţiunii de epiteliu de înveliş acoperite de detritus. Se poate observa regenerarea epiteliului, mai ales la nivelul focarelor. După îndepărtarea agentului, aspectele de gastrită acută dispar, cu restabilirea morfologică şi funcţională a mucoasei gastrice.

Aspectele clinice depind de severitatea gastritei acute, astfel că poate fi asimptomatică sau poate determina dureri epigastrice, greaţă şi vărsături sau poate produce hematemeză, melenă sau hemoragii masive cu deces.

Acest tip de leziune este cauza majoră de hemoragie gastrică, mai ales la alcoolici. De asemenea, apare într-o proporţie de 25% dintre peroanele ce iau medicamente antiinflamatorii ne-steroidiene pentru artrită reumatoidă.

- **Gastritele cronice.**

Gastrita cronică este definită ca prezenţa de modificări inflamatorii cronice care duc la atrofia şi metaplazia epitelială ale mucoasei, frecvent fără eroziuni. Modificările epiteliale pot deveni displazice, de ceea gastrita cronică este considerată o stare precanceroasă.

Patogenie

Factorii etiologici majori asociaţi cu gastrita cronică sunt următorii:

- infecţia cronică cu *Helicobacter pylori* (HP);
- factori autoimuni în asociere cu anemia pernicioasă;
- factori toxici: alcool, fumat;
- antrectomia cu gastroenteroanastomoză şi reflux al secreţiilor duodenale biliare;
- factori motori şi mecanici: obstrucţia, bezoari, atonia gastrică;
- iradierea.

Helicobacter pylori (HP) este considerat cel mai important agent etiologic, fiind incriminat în mai multe leziuni gastrice (tabel nr. 8.2)

Helicobacter pylori este prezent în 90% din cazurile de gastrită cronică ce afectează antrul. Ratele de colonizare cresc cu vârsta, ajungând la 50% din adulţii americani peste vârsta de 50 ani care sunt asimptomatici. Majoritatea

Scanned with OKEN Scanner

persoanelor infectate au de asemenea gastrită, dar sunt asimptomatici. Totuşi persoanele infectate au risc înalt pentru dezvoltarea ulcerului peptic şi posibil a cancerului gastric.

Tabelul nr. 8.2. Afecţiunile determinate de colonizarea gastrică a HP

Gastrita cronică Ulcer peptic cronic	Asociere strânsă cu HP
Carcinom gastric Limfom gastric	Rol etiologic postulat al HP

Helicobacter pylori este un bacil încurbat gram-negativ, de 3,5x0,5μ, care s-a adaptat la nişa ecologică furnizată de mucusul gastric. Caracterele specializate ce permit producerea de leziuni gastrice sunt următoarele:

- mobilitatea (cu ajutorul flagelului) îi permite să producă amoniu din ureea endogenă, cu transformarea acidului gastric în imediata vecinătatea a microorganismului;
- legarea la celulele epiteliale gastrice, în special la cele care au antigene ale grupului sanguin 0;
- suşele care exprimă gena *cag A* se asociază cu ulcerul duodenal;
- suşe frecvente exprimă, de asemenea, gena *vac A*, ce codifică citotoxina vacuolizantă de 87 KD. Produsele proteice cag A şi vac A, împreună cu lipopolizaharidul bacterian (endotoxina) şi alte produse proteice par să acţioneze ca substanţe proinflamatorii. *Helicobacter pylori* pare să fie capabil să iniţieze şi să perpetueze o stare de inflamaţie cronică a mucoasei gastrice.

Gastrita autoimună constituie o cauză de gastrită cronică în mai puţin de 10% din cazuri. Leziunile de gastrită apar prin intermediul autoanticorpilor la celulele parietale ale glandelor gastrice şi la factorul intrinsec, anticorpi împotriva enzimei producătoare de acid H^+, K^+ -ATPaza. Distucţia glandulară şi atrofia mucoasei determină producţia scăzută de acid. În cazurile cele mai severe se pierde şi producţia factorului intrinsec, cu instalarea anemiei pernicioase. Această gastrită autoimună se poate asocia cu alte afecţiuni autoimune, cum sunt tiroidita Hashimoto şi boala Addison.

Morfopatologie

Gastrita cronică poate afecta diferite regiuni ale stomacului, cu variate grade ale leziunilor mucoasei.

- Gastrita autoimună este caracterizată prin leziuni difuze în regiunile corpului şi fundusului stomacului, cu afectarea mai redusă a regiunii antrale.

Gastrita determinată de condiţiile de mediu (inclusiv *Helicobacter pylori*) afectează mucoasa antrală sau ambele regiuni ale corpului şi antrului.

Endoscopic, mucoasa este frecvent congestionată şi are o textură mai voluminoasă decât normal. Infiltratul inflamator poate crea un aspect umed cu pliurile îngroşate, mimând leziuni infiltrative în stadii precoce. Alternativ, în

Scanned with OKEN Scanner

cazurile cu gastrită cronică de lungă durată, mucoasa devine subțire și aplatizată.

Indiferent de cauză sau localizare, modificările histologice sunt similare. Un infiltrat inflamator constituit din limfocite, plasmocite și uneori eozinofile, cu focare de fibroză, se observă în toată grosimea mucoasei, cu afectarea muscularei mucoasei (gastrită cronică profundă). Prezentarea unui infiltrat inflamator cronic numai în corionul corespunzător coletului glandular, definește gastrita cronică superficială.

Gastritele cronice, în evoluție, prezintă episoade de activare care sunt semnalate prin prezența neutrofilelor în epiteliul superficial și glandular. Faza activă a gastritei cronice poate fi proeminentă sau absentă.

De asemenea, în corion, mai ales când agentul etiologic este *Helicobacter pylori*, pot fi observate agregate limfoide (foliculi limfoizi).

Alături de aceste modificări histologice de bază, apar leziuni epiteliale care sunt considerate leziuni precanceroase.

- **Regenerarea epitelială**, care constituie un răspuns proliferativ la lezarea epiteliului, este frecvent observată în gastrita cronică. În regiunea coletului glandular apar mitoze, iar la nivelul epiteliului superficial de înveliș se observă celule cilindrice cu nuclei hipercromatici și raportul N/C crescut. Capacitatea mucosecretorie a epiteliului regenerat este scăzută. Când modificările regenerative sunt severe, mai ales când faza activă este continuă, diferențierea leziunilor regenerative de cele displazice este dificilă.

- **Metaplazia**. Mucoasa, atât antrală cât și a corpului gastric, poate deveni parțial înlocuită de celule absorbtive cilindrice metaplazice și celule caliciforme de tip intestinal (metaplazia intestinală) în epiteliul superficial și chiar în rudimentele glandulare. Uneori, se pot observa proiecții similare vililor intestinali, cu metaplazie de tip intestin subțire sau de tip colonic.

- **Atrofia** este marcată prin pierderea structurilor glandulare, iar celulele parietale sunt absente, mai ales în gastrita autoimună. Glandele persistente sunt frecvent chistice și au metaplazie intestinală.

- **Hiperplazia**. Un aspect particular al gastritei atrofice autoimune sau al gastritei cronice tratate cu inhibatori ai secreției acide, este hiperplazia celulelor G producătoare de gastrină din mucoasa antrală. Această hiperplazie este atribuită hipoclorhidriei sau aclorhidriei care apare după distrugerea celulelor parietale.

În gastrita cu *Helicobacter pylori*, microorganismul se găsește în stratul de mucus superficial și printre microvilii celulelor epiteliale. Distribuția microorganismului poate fi în focar și neregulată, cu arii de colonizare intensă adiacente celor fără microorganisme. În cazurile extreme, microorganismele tapetează suprafața celulelor epiteliale superficiale, ale coletului glandular și ale foveolelor. Aceste microorganisme sunt cel mai ușor demonstrate prin colorații cu argint, deși pot fi observate și la coloratia Giemsa și chiar HE. Chiar și în mucoasa gastrică intens colonizată de *Helicobacter pylori*, microorganismele sunt absente în ariile cu metaplazie intestinală. Invers, microorganismele pot fi

Scanned with OKEN Scanner

prezente în focare de metaplazie pilorică, în duodenită şi în mucoasa de tip gastric din esofagul Barrett.

- **Displazia**. În gastrita cronică de lungă durată, epiteliul poate să prezinte alterări citologice ca variaţii în dimensiuni, forme şi orientarea celulelor epiteliale, cu mărirea în dimensiuni a nucleilor şi atipii. Atipia celulară este cel mai marcată în gastrita autoimună de lungă durată, asociată cu anemie pernicioasă. Alterările displazice pot fi de grad uşor sau de grad sever, similare cu carcinomul *in situ*. În acest mod se explică incidenţa mare a carcinomului gastric în formele atrofice ale gastritei, mai ales în asociere cu anemia pernicioasă.

Aspecte clinice

Gastrita cronică determină puţine simptoame: greaţă, vărsături şi disconfort în etajul abdominal superior. Bolnavii cu gastrită cronică avansată, cu *Helicobacter pylori* sau de altă cauză legată de condiţiile de mediu prezintă frecvent hipochlorhidrie, datorită lezării celulelor parietale şi atrofiei mucoasei corpului şi fundusului. Deoarece celulele parietale nu sunt complet distruse, aceşti pacienţi nu dezvoltă aclorhidie şi anemie pernicioasă. Nivelele serice de gastrină sunt frecvent în limite normale sau uşor ridicate.

Cele mai importante relaţii ale gastritei cronice sunt legate de apariţia ulcerului peptic cronic şi carcinomului gastric. Majoritatea bolnavilor cu ulcer peptic, fie duodenal, fie gastric au infecţie cu *Helicobacter pylori*. Riscul de cancer gastric pe termen lung, la bolnavii cu gastrită autoimună este mai mare decât în populaţia generală. *Helicobacter pylori* a fost implicat în patogeneza atât a carcinomului, cât şi a limfomului gastric.

- **Forme speciale de gastrită**

- Gastrita cu eozinofile este o afecţiune idiopatică, cu un infiltrat inflamator bogat în eozinofile în corion, submucoasă şi stratul muscular, afectând regiunea antrală sau pilorică. Tipic, apare la femeile de vârstă medie, iar simptomul primar este durerea abdominală, deşi tumefierea pilorului poate produce fenomene de obstrucţie. Această afecţiune poate apare în asociere cu enterita cu eozinofile, asociată cu eozinofilie în sângele periferic. În general, terapia cu corticosteroizi este constant eficace.

- Gastroenteropatia alergică este o afecţiune a copiilor care poate produce simptoame ca diaree, vărsături şi o dezvoltare fizică redusă. În endobiopsiile antrale se observă un infiltrat cu eozinofile.

- Gastrita limfocitară este o afecţiune în care limfocitele populează dens stratul epitelial superficial şi foveolar. Limfocitele intraepiteliale sunt exclusiv limfocite T, majoritatea celule supresoar CD8+. Deşi considerată idiopatică, este frecvent asociată cu boala celiacă.

- Prezenţa de granuloame epitelioide intramucoase poate fi atribuită bolii Crohn, sarcoidozei, infecţiei (tuberculoză, histoplasmoză), unei vasculite sistemice sau unei reacţii la materiale străine. Termenul de gastrită granulomatoasă este rezervat cazurilor fără leziuni sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.3. Ulcerul peptic

Un ulcer este definit ca o pierdere de substanță profundă, ce depășește musculara mucoasei, cu extindere în submucoasă sau în stratul muscular. Deşi ulcerele pot apare oriunde în tractul alimentar, totuşi localizarea predominantă este duodenul şi stomacul. Ulcerele gastrice acute pot apare în condiții de stress sistemic sever.

- **Ulcerul peptic cronic**

Ulcerele peptice sunt cronice, cel mai frecvent solitare, localizate în orice porțiune a tractului gastro-intestinal expusă la agresiunea sucurilor acido-peptice. Au diametrul mai mic de 4 cm şi sunt localizate în următoarele teritorii, în ordinea descrescătoare a frecvenței:

- prima porțiune a duodenului;
- antrul gastric;
- joncțiunea gastroesofagiană în esofagita de reflux;
- în duoden, stomac sau jejun, la bolnavi cu sindrom Zollinger-Ellison;
- în sau adiacent diverticulului Meckel ce conține mucoasă gastrică ectopică.

Patogeneza

Pentru apariția ulcerului peptic sunt necesare două elemente cheie: primul este expunerea mucoasei la sucul acido-peptic gastric şi al doilea este infecția cu *Helicobacter pylori*. Astăzi, patogeneza ulcerului peptic se explică prin producerea unui dezechilibru între factorii de apărare gastro-duodenală şi factorul agresiv clorhidro-peptic ce poate depăşi bariera de apărare a mucoasei.

Factorii de protecție ai mucoasei gastrice împotriva factorului clorhidro-peptic sunt:

- secreția de mucus neutru pe suprafața epiteliului de înveliş;
- secreția de bicarbolat în mucusul superficial pentru a crea un micromediu tamponat;
- secreția sucului clorhidro-peptic în „jet" prin stratul epitelial superficial, direct în lumenul gastric;
- capacitatea de regenerare rapidă epitelială gastrică;
- fluxul sanguin bogat al mucoasei pentru a împiedica retrodifuziunea ionilor de hidrogen în mucoasă şi pentru a susține o activitate metabolică celulară intensă ca şi capacitatea regenerativă rapidă.
- elaborarea de prostaglandine de către mucoasă, pentru menținerea unui flux sanguin bogat

Infecția cu *Helicobacter pylori* este prezentă aproape la toți bolnavii cu ulcer duodenal şi aproximativ la 70% din cei cu ulcer gastric. Mai mult, tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* favorizează vindecarea ulcerelor şi tinde să împiedice recidiva lor. De aceea, numerose cercetări s-au focalizat pe mecanismele posibile prin care acest microorganism neinvaziv dezechilibrează apărarea mucoasei, care ar putea fi:

- secreția ureazei de către *Helicobacter pylori* generează amoniu liber, iar o protează distruge glicoproteinele din mucusul gastric.

Scanned with OKEN Scanner

Microorganismele elaborează fosfolipaze care lezează celulele epiteliale superficiale şi pot elibera leucotriene şi eicosanoizi bioactivi;

- neutrofilele atrase de *Helicobacter pylori* eliberează mieloperoxidaze, care produc acid hipocloros care, la rândul lui, formează monocloramina în prezenţa amoniacului. Atât acidul hipocloros, cât şi monocloramina pot distruge celule epiteliale;
- atât celulele epiteliale ale mucoasei, cât şi celulele endoteliale, constituie ţintele primare pentru acţiunea distructivă a bacteriei. Obstrucţia trombotică a capilarelor din corionul superficial este de asemenea favorizată de un factor de activare plachetară de origine bacteriană;
- în afară de elaborarea de enzime, *Helicobacter pylori* poate elibera alţi factori (inclusiv lipopolizaharide) ce recrutează celule inflamatorii în mucoasă. Mucoasa cu inflamaţie cronică este mai susceptibilă la acţiunea factorului clorhidro-peptic;
- lezarea mucoasei permite scurgerea de substanţe nutritive de pe suprafaţa epitelială, în micromediu, ceea ce susţine dezvoltarea bacilului.

Alţi factori pot acţiona cumulativ cu infecţia şi să favorizeze ulceraţia peptică. Sindromul Zollingen-Ellison este asociat cu ulcere peptice multiple în stomac, duoden şi chiar jejun, determinate de excesul de factor clorhidro-peptic produs de gastrina elaborată de tumora pancreatică. Utilizarea cronică de agenţi anti-inflamatori ne-steroizi şi aspirină scade sinteza de prostaglandine în mucoasă, iar aspirina are în plus, o acţiune iritantă directă. Fumul de ţigară împiedică fluxul sanguin al mucoasei cu încetinea vindecării. Corticosteroizii în doze mari favorizează dezvoltarea ulcerului peptic.

Morfopatologie

Toate ulcerele peptice cronice, indiferent de localizare, au aspecte macroscopice şi microscopice identice. Prin definiţie, ulcerul este constituit dintr-o pierdere de substanţă care penetrează cel puţin submucoasa şi frecvent se observă în stratul muscular sau mai profund.

Macroscopic, majoritatea sunt rotunde sau ovale, cu formarea de cratere de 2-4 cm diametru, cu marginile nete, delimitate de mucoasă edemaţiată. Ulcerele duodenale tind să fie mai mici, decât cele gastrice. Localizările frecvente sunt pereţii anteriori şi posteriori ai primei porţiuni duodenale şi mica curbură a stomacului. Localizarea în stomac este dictată de gradul gastritei asociate: gastrita antrală este cea mai frecventă, iar ulcerul se localizează pe mica curbură a stomacului în aria inflamată şi în vecinătatea mucoasei gastrice care secretă acid. Rar, ulcerele gastrice apar pe marea curbură sau pe pereţii anteriori sau posteriori ai stomacului, unde se localizează majoritatea cancerelor ulcerate.

În ulcerul peptic cronic, pliurile mucoasei înconjurătoare converg spre marginile leziunii. Baza craterului apare curată datorită digestiei peptice a

Scanned with OKEN Scanner

țesutului necrotic și exudatului inflamator. Rar, la bază, se observă o arteră erodată cu pereți îngroșați, originea unei hematemeze. Dacă craterul ulceros penetrează peretele gastric sau duodenal, poate să se dezvolte o peritonită generalizată. Dacă craterul ulceros penetrează, dar este acoperit sau protejat de un organ (pancreas, ficat, epiplon) este denumit ulcer penetrant.

Microscopic, aspectele variază în raport cu activitatea, cronicitatea și gradul de vindecare. La baza ulcerului se observă 4 zone:

- o zonă de depozit fibrinoleucocitar cu predominarea neutrofilelor;
- o zonă de resturi fibrinoide necrotice;

Aceste două zone sunt rezultatul acțiunii factorului clorhidro-peptic, mai ales în perioadele de criză ulceroasă.

- o zonă de țesut de granulație bogat vascularizat asociat cu o reacție inflamatorie cu neutrofile, eozinofile, limfocite și plasmocite; această zonă constituie răspunsul reparator al peretelui la ulcerația peptică;
- o zonă de fibroză cicatriceală, rezultată din procesul de maturare a țesutului de granulație.

Aceste ultime 2 zone se formează în perioadele de acalmie și pot favoriza vindecarea ulcerului. Vasele înglobate în aria cicatrizată au pereții îngroșați (endarterită nespecifică) și uneori cu tromboze în curs de organizare conjunctivă.

În plexurile nervoase se observă infiltrate inflamatorii polimorfe (aspecte de perinevrită).

În cursul vindecării, craterul se umple cu țesut de granulație, urmat de reepitelizarea defectului pornind de la marginea craterului. Cicatricea este mare, stelată, iar epiteliul restabilește mai mult sau mai puțin o arhitectură normală.

- **Ulcerația gastrică acută**

Eroziunile și ulcerele de stress sunt cel mai frecvent observate la pacienții cu șoc, arsuri extensive, septicemie sau traumatisme; de asemenea, în orice situație în care apare o hipertensiune intracraniană (ex. traumatism, post intervenție chirurgicală).

Ulcerele acute care apar în partea proximală a duodenului, asociate cu arsuri severe sau traumatisme, sunt numite ulcere *Curling*. Ulcerele acute gastrice, duodenale și esofagiene ce apar la pacienți cu leziuni intracraniene (tumori sau intervenții chirurgicale) sunt desemnate ulcere *Cushing*. Ele se complică frecvent cu perforație.

Patogenia ulcerelor acute în condițiile leziunilor craniene se poate explica prin stimularea directă a nucleilor vagali, determinată de presiunea mare intracraniană, astfel că hipersecreția acidă gastrică apare frecvent la acești pacienți. De asemenea acidoza sistemică, un aspect biochimic comun al acestor situații clinice, poate să contribuie la compromiterea mucoasei, probabil prin scăderea pH-ului intracelular al celulelor mucoase afectate deja de hipoxie, prin vasoconstricția splahnică indusă de stress.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

Macroscopic, ulcerele acute de stress sunt mai mici de 1 cm diametru şi rotunde. Baza ulcerului este frecvent acoperită cu un strat brun închis ce reprezintă sângele digerat peptic. În contrast cu ulcerele peptice cronice, ulcerele acute de stress se produc în orice parte a stomacului. Ulcerul acut poate fi unic, dar mai frecvent este multiplu, atât la nivelul stomacului, cât şi al duodenului. Pliurile gastrice sunt normale, iar marginile şi baza nu sunt indurate.

Microscopic, ulcerele acute sunt leziuni cu marginile nete, fără modificări specifice ale mucoasei; reprezintă o pierdere de substanţă ce depăşeşte musculara mucoasei, cu o sufuziune sanguină în mucoasă şi submucoasă, iar în raport cu durata ulceraţiei, apare reacţia inflamatorie.

În evoluţie, dacă bolnavul depăşeşte momentul hemoragic şi sunt îndepărtaţi factorii cauzali, ulcerul se vindecă, cu re-epitelizare completă. Timpul solicitat pentru vindecarea completă variază de la câteva zile, la mai multe săptămâni.

Clinic, eroziunile sau ulcerele acute gastrice pot fi asimptomatice sau se pot manifesta prin hemoragii potenţial mortale.

8.2.4. Gastropatia hiperplazică (gastropatie hipertrofică)

Deşi frecvent desemnată ca „gastrită hipertrofică", endoscopic mai ales, acest grup de afecţiuni gastrice nu este caracterizat nici prin hipertrofie şi nici prin inflamaţie (gastrită), ci prin îngroşarea marcată a pliurilor gastrice, determinată de hiperplazia unor variate tipuri de celule epiteliale ale mucoasei. În această situaţie se observă radiologic sau endoscopic, aspectul gigant, cerebriform al pliurilor mucoasei gastrice.

Hiperplazia celulelor epiteliale mucoase se realizează în trei variante:

1. Boala Ménétrier, determinată de hiperplazia intensă a epiteliului mucos superficial, cu atrofia glandelor.
2. Gastropatia hiperplazică – hipersecretorie, determinată de hiperplazia celulelor parietale şi principale din glandele corpului gastric.
3. Hiperplazia glandelor gastrice, secundar unui exces de gastrină determinată de un gastrinom (sindrom *Zollinger-Ellison*)

Aceste variante au importanţă clinică deoarece pot mima carcinoame infiltrative sau un limfom gastric atunci când se examinează radiologic, iar în variantele 2 şi 3, prin creşterea aciditătii, plasează pacienţii în grupul de risc pentru ulceraţia peptică. O formă pură de hipertrofie a celulelor parietale, fără hiperaciditate, poate apare la bolnavii care iau pe o perioadă lungă de timp, inhibitori ai secreţiei acide.

Boala Ménétrier, afecţiune idiopatică, apare frecvent la bărbaţi, având un raport bărbaţi / femei de 3 / 1, la grupul de vârstă între 30 şi 50 ani. Rareori poate fi întâlnită la copii. Deşi afecţiunea poate fi asimptomatică, frecvent se manifestă prin disconfort epigastric, diaree, pierdere în greutate şi uneori sângerări gastrice determinate de eroziuni ale pliurilor. Modificările pliurilor

Scanned with OKEN Scanner

gastrice apar predominant în zona fundusului sau antrului, uneori şi în tot stomacul. Secreţiile gastrice conţin un exces de mucus şi în multe cazuri aciditatea este scăzută datorită atrofiei glandulare. La unii pacienţi, pierderea proteinelor prin secreţiile gastrice poate produce hipoalbulinemie cu edeme periferice (formă de gastropatie cu pierdere de proteine). Rar, hiperplazia mucoasei poate să devină metaplazică, favorizând dezvoltarea carcinomului gastric.

Gastrinoamele apar frecvent în pancreas şi aproximativ două treimi sunt maligne. De asemenea, hiperplazia celulelor G antrale primare poate determina hiperplazia celulelor parietale şi principale.

8.2.5. Tumorile gastrice

Ca în tot tractul digestiv, tumorile epiteliale sunt mai frecvente decât cele mezenchimale.

- **Tumori benigne**

În tractul digestiv, termenul de polip este aplicat la orice nodul sau masă care proemină în lumen, indiferent de natura lui tumorală (adenom sau polip adenomatos), hiperplazică (polip hiperplazic) sau inflamatorie (polip inflamator).

Morfopatologie

Majoritatea polipilor gastrici (90%) sunt ne-neoplazici, ei apărând printr-un proces de hiperplazie (polipi hiperplazici).

Polipii hiperplazici pot fi unici sau multipli, cu un diametru de 1 cm sau mai puţin. Microscopic, se caracterizează printr-o proliferare a epiteliului superficial (hiperplazie) şi structuri glandulare dilatate chistic. Corionul este bogat în celule inflamatorii şi fibre musculare netede. Epiteliul superficial poate prezenta aspecte regenerative, ca răspuns la inflamaţie şi eroziune, dar nu prezintă aspecte de displazie.

Polipii adenomatoşi sau adenoamele gastrice sunt neoplasme benigne reprezentând 5-10% din leziunile polipoide ale stomacului. Prin definiţie, adenomul este constituit dintr-un epiteliu proliferativ cu variate grade de displazie, având un potenţial de malignizare. Macroscopic, adenoamele gastrice, pot fi sesile sau pedunculate. Se localizează cel mai frecvent în antrum. Leziunile sunt solitare şi pot avea 3-4 cm diametru.

Tumorile mezenchimale benigne sunt reprezentate, cel mai frecvent, de leiomioame. Termenul de *tumoră stromală benignă* este uneori utilizat în loc de leiomiom, deoarece aspectele ultrastructurale şi imunohistochimice de diferenţiere musculară netedă sunt dificil de identificat, ceea ce determină o controversă privind originea celulară a acestor tumori cu celule fusiforme.

- **Tumori maligne**

Peste 95% din tumorile maligne gastrice sunt adenocarcinoame. Pot apare însă şi leimiosarcoame, limfoame maligne şi tumori carcinoide.

Scanned with OKEN Scanner

Adenocarcinoamele sunt cele mai frecvente neoplasme maligne, în unele regiuni geografice (ex. Japonia, Islanda, țările scandinave) reprezentând principala cauză de deces prin cancer la bărbați.

Morfopatologie

Localizarea carcinoamelor gastrice este următoarea:

- 50-60% la nivelul pilorului şi în antrum;
- 25% la nivelul cardiei;
- 15% la nivelul corpului şi fundusului.

Mica curbură este afectată în 40% din cazuri, iar marea curbură în 12%. Astfel, o localizare preferată este mica curbură a regiunii antropilorice.

Carcinomul gastric este clasificat pe baza profunzimii invaziei, tipului macroscopic şi subtipului histologic.

Aspectul morfologic cu cel mai mare impact asupra evoluției clinice este profunzimea invaziei, pe baza căreia sunt descrise două tipuri: carcinom gastric superficial şi avansat.

Carcinomul gastric superficial este definit ca o leziune tumorală malignă limitată la mucoasă şi submucoasă, indiferent de prezența sau absența metastazelor ganglionare limfatice perigastrice. Carcinomul gastric superficial nu este sinonim cu carcinomul *in situ*, care este limitat numai la stratul epitelial de suprafață.

Carcinomul gastric avansat este un neoplasm malign care se întinde de la submucoasă prin în stratul muscular şi apoi la nivelul seroasei şi peritoneului.

Astăzi, se consideră că toate carcinoamele încep cu leziuni superficiale ce se transformă în timp în carcinom avansat.

Macroscopic, carcinomul superficial şi avansat se pot prezenta sub 3 forme:

1. exofitic, proemină în lumen;
2. plat, depresat sau în platou, cu caracter invaziv în perete;
3. escavat sau ulcerat, cu un crater invaziv profund, delimitat de țesut tumoral.

Carcinoamele exofitice, polipoide sau conopidiforme, sunt uşor identificate atât radiologic, cât şi endoscopic. În contrast, carcinoamele plate sau depresate pot fi inaparente la examenul radiologic, iar endoscopic se remarcă o ştergere regională a pliurilor gastrice.

Carcinomul ulcerat poate mima ulcerul peptic cronic, atât radiologic, cât şi endoscopic.

Rar, carcinomul infiltrativ îngroaşă peretele, cu dezvoltare mai ales în submucoasă, având un aspect rigid şi deformând stomacul (*limita plastică*).

Subtipurile histologice de carcinom au fost variat subclasificate, dar în raport cu prognosticul, clasificarea Lauren identifică două tipuri: carcinom gastric de tip intestinal şi de tip difuz.

Carcinomul gastric tip intestinal este alcătuite din elemente glandulare şi papilare care se aseamănă cu cele din adenocarcinomul colonic. Acest tip de carcinom gastric poate traversa peretele gastric, dar frontul de progresie

Scanned with OKEN Scanner

tumorală are un tablou expansiv. Frecvent, celulele neoplazice prezintă vacuole de mucină la polul apical, uneori cu acumulări de mucină în lumenul glandelor.

Carcinomul gastric tip difuz este alcătuit din celule mucoase de tip gastric care în general nu formează glande (carcinom slab diferențiat) și invadează peretele gastric prin mici cuiburi sau celule izolate, având caracter infiltrativ. Aceste celule par să apară din coletul glandelor fără metaplazie intestinală ca leziune intermediară. În această variantă, celulele neoplazice pot produce mucină, reținută intracelular, ceea ce conferă celulei un aspect de „inel cu pecete" (nucleul este deplasat la periferie, iar citoplasma este ocupată de mucus). Alt aspect histopatologic este carcinomul coloid sau mucinos, care are ca marker prezența de mase de mucus ce conțin celule tumorale izolate sau formând insule, cordoane, tubi. Uneori celulele pot avea aspect „inel cu pecete". De asemenea, acest tip de carcinom infiltrează întreg peretele, iar macroscopic are aspect gelatinos.

Indiferent de varianta histologică sau macroscopică, toate carcinoamele gastrice penetrează peretele cu afectarea seroasei, cu pătrundere în vasele limfatice și metastaze în ganglionii limfatici regionali sau la distanță. Din motive încă necunoscute, carcinomul gastric determină frecvent metastaze în ganglionii santinelă supraclaviculari (ggl. *Virchow*), ca o primă manifestare a unui neoplasm malign ocult.

În evoluție, carcinomul gastric invadează local duodenul, pancreasul și spațiul retroperitoneal. Primele metastaze viscerale pe cale hematogenă (prin ramurile venei porte) se produc în ficat, apoi în pulmon. O altă localizare viscerală la femei, este ovarul (tumora *Krukenberg)*.

Patogeneza

Factorii majori implicați în geneza carcinomului gastric ar putea fi grupați în factori de mediu, factori genetici și factori locali gastrici (tabel nr. 8.3).

Tabelul nr. 8.3. Factori favorizanți în carcinomul gastric

Factori de mediu	Dieta: nitriți, alimente afumate și sărate, lipsa fructelor și vegetalelor proaspete; Fumatul; starea socio-economică scăzută;
Factori genetici	antecedente heredocolaterale de carcinom gastric; sindromul de cancer de colon ne-polipos ereditar (HNCES);
Factori locali gastrici	gastrita cronică: o metaplazia intestinală; o hipoclorhidria favorizează colonizarea Helicobacter pylori; infecția cu *Helicobacter pylori*; gastrectomia parțială – apariția cancerului de bont gastric; adenoamele gastrice; esofagul Barrett constituie un risc pentru apariția cancerului la joncțiunea gastro-esofagiană

Scanned with OKEN Scanner

Carcinomul gastric de tip intestinal prezintă un model molecular general, de pierderi ale alelelor, similar cu carcinomul de colon. Între cele două tipuri histologice există diferențe moleculare. Astfel, mutațiile β-catenin au fost detectate în carcinomul gastric de tip intestinal și în carcinomul de colon, dar lipsesc în carcinomul gastric de tip difuz. S-a demonstrat că mutațiile E-cadherin determină scăderea adeziunii celulare, ceea ce conferă o mobilitate mai mare celulelor tumorale cu realizarea carcinomului gastric de tip difuz.

8.3. MORFOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE, COLONULUI ȘI APENDICELUI

8.3.1. Anomalii congenitale

• **Țesut pancreatic heterotopic** este frecvent constatat în duoden, dar rar depășește 2 cm în diametru pentru a determina simptoame.

• **Atrezia și stenoza**

Obstrucția intestinală congenitală poate fi completă (atrezie) sau incompletă (stenoză). Leziunile pot fi unice sau multiple și apar prin deficiențe de dezvoltare în viața intrauterină. Absența dehiscenței diafragmului cloacal determină imperforația anală.

• **Diverticulul Meckel**

Involuția deficitară a ductului vitelin, care conectează lumenul intestinului în dezvoltare cu sacul vitelin (yolk), produce un diverticul Meckel. Acesta are o incidență de 2% în populația generală. Diverticulul Meckel este solitar, dispus pe partea antimezenerică a intestinului, la 85 de cm de valvula ileo-cecală. Este un diverticul adevărat, cu structură de intestin subțire, conținând cele 3 straturi: mucoasa, submucoasa și musculatura. Macroscopic, are aspectul unei pungi sau deget de mănușă, de aproximativ 6 cm lungime. În general, stratul mucos este similar intestinului subțire, dar în aproximativ 50% din cazuri pot fi prezente resturi heterotopice de mucoasă gastrică (sau pancreas). Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice. Uneori se pot manifesta prin fenomene inflamatorii ca diverticulita sau hemoragiile intestinale, mai ales când apare ulcerația peptică, adiacentă mucoasei gastrice heterotopice. Alte complicații sunt invaginația sau perforarea.

• **Megacolon aganglionic congenital – boala Hirschprung**

Această afecțiune se caracterizează prin absența celulelor ganglionare în peretele colonului, ceea ce determină obstrucția funcțională și dilatarea colonului, proximal de segmentul afectat. Embriologic, plexul neuronal intestinal se dezvoltă din celulele crestei neurale ce migrează la intestin. Studiile formelor familiale și modelele experimentale pe șoareci au arătat că aganglionoza poate apare prin defecte ale genelor ce reglează migrarea și supraviețuirea neuroblaselor (ex. *endotelin 3* și receptorul lui), neurogeneza (ex. factorul de creștere derivat din celulele gliale și receptorul cu activitate tirozin-kinazică).

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

S-e constată absența celulelor ganglionare din stratul muscular (plexul Auerbach) și submucos (plexul Meissner) al segmentului afectat. În majoritatea cazurilor sunt afectate numai rectul și sigmoidul, mai rar întreg colonul. Megacolonul este uneori însoțit de îngroșarea și hipertrofia fibrelor nervoase nemielinizate. Absența celulelor ganglionare nu permite relaxarea musculară și astfel se produce obstrucția funcțională a colonului. Frecvent, există o absență a celulelor ganglionare intraneurale la joncțiunea anorectală, cu afectarea sigmoidului, uneori extinzându-se și proximal. În amonte de segmentul aganglionic, colonul se hipertrofiază și se dilată progresiv, începând cu colonul descendent. Cu timpul, colonul proximal, inervat, poate deveni mult destins, cu un diametru de 15-20 cm (megacolon). În acest mod, peretele colic devine foarte subțire și se poate rupe frecvent lângă cec; sau mucoasa inflamată se ulcerează formând ulcerele stercorale.

Epidemiologie

Boala Hirschprung are o incidență de 1 la 5000-8000 de nou-născuți; gemenii sunt afectați în aproximativ 4% din cazuri, cu predominanța sexului masculin (4:1). În 10% din toate cazurile, megacolonul congenital se asociază cu sindrom Donin și cu anomalii neurologice severe. În alte 5%, există posibilitatea ca această afecțiune să fie numai un aspect al unei dezvoltări anormale generalizate a crestei neurale.

Clinic, afecțiunea deviene manifestă la scurt timp după naștere, cu insuficiență de eliminare a meconiului (constipație obstructivă), iar abdomenul devine destins. Radiografiile abdominale relevă dilatarea proximală a colobului, deasupra segmentului aganglionic distal, îngust.

Diagnosticul morfologic. Biopsia rectală cu secționarea mucoasei și submucoasei sau a întregului perete va demonstra absența celulelor ganglionare. Colorarea imunohistochimică pentru enolaza neuron specifică ajută la detectarea celulelor ganglionare, care, dacă sunt prezente, exclud diagnosticul de boală Hirschprung. Colorarea imunhistochimică pentru proteina S100 sau studii de histochimie enzimatică pentru a detecta activitatea colinesterazică pot fi utile pentru a demonstra fasciculele nervoase hipertrofiate frecvent observate în corion în această afecțiune.

Megacolonul dobândit este o afecțiune ce poate interesa orice vârstă, fiind asociat cu:

- boala Chagas unde *tripanozoma* invadează direct peretele intestinal cu distrugerea plexurilor enterice;
- obstrucția organică a intestinului de către un neoplasm sau stenoză inflamatorie;
- megacolon toxic ce complică colita ulcerată sau boala Crohn;
- tulburare psihosomatică funcțională.

Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală a segmentului aganglionic, mai ales pentru a preveni complicațiile majore, enterocolita și perforarea.

Scanned with OKEN Scanner

8.3.2. Boala diverticulară (diverticuloza)

Diverticulii colonici sunt în realitate pseudodiverticuli, deoarece reprezintă hernieri ale mucoasei, submucoasei şi uneori o porţiune a stratului muscular longitudinal extern, în ţesutul adipos pericolonic, asociate cu hipertrofia stratului muscular din sigmoid. Afecţiunea este dobândită, având o incidenţă de 50% la populaţia adultă peste 60 ani.

În proporţie de 95%, diverticulii colonici se găsesc în colonul sigmoid. Pungile de mucoasă se formează între tenia mezenterică şi antimezenterică, la locurile de pătrundere a pachetului vasculo-nervos, care constituie puncte slabe ale peretelui.

Patogeneză

Morfologia diverticulilor colonici sugerează doi factori importanţi în geneza lor:

- puncte slabe în peretele colonic;
- creşterea presiunii intralumenale, contracţii peristatice exagerate cu sechestrarea spasmodică a segmentelor intestinale.

Morfopatologie

Majoritatea diverticulilor colonici sunt pungi mici, de 0,5-1 cm diametru, sferice, localizate în colonul sigmoid (uneori poate fi afectat colonul descendent sau chiar întreg colonul). Diverticulii se dispun de-a lungul teniilor colice şi sunt elastici, compresibili, golindu-se de conţinutul fecal.

Histologic, diverticulii colonici au un perete subţire, alcătuit din mucoasă aplatizată sau atrofică, submucoasă compresată, cu stratul muscular atenuat sau absent. Se poate observa hipertrofia stratului circular al musculaturii segmentului afectat; teniile colice sunt proeminente.

Obstrucţia sau perforarea diverticulilor determină modificări inflamatorii – peridiverticulită. În timp, inflamaţia determină îngroşări fibroase în jurul peretelui colonic, uneori cu îngustarea marcată a lumenului, putând preta la confuzie cu un carcinom. Extinderea infecţiei poate determina abcese pericolice, fistule asociate cu peritonită generalizată sau pelvină.

8.3.3. Inflamaţiile intestinale

Termenul de „boală inflamatorie a intestinului" include o serie de afecţiuni ale intestinului subţire şi colonului în care inflamaţia are un rol important, iar manifestarea clinică comună este diareea. De aceea se utilizează frecvent termenul de enterocolită.

Clasificarea în raport cu criteriul etiologic:

- Enterocolite infecţioase (bacterii, virusuri, fungi, paraziţi).
- Enterocolite neinfecţioase (ex. ischemia, iradierea, uremia, administrarea de medicamente citotoxice).
- Boala inflamatorie intestinală idiopatică.

Scanned with OKEN Scanner

• **Enterocolitele infecţioase**

► **Enterocolitele bacteriene**

Mecanismele patogene sunt variate, în raport cu grupul de bacterii enteropatogene:

- Elaborarea de enterotoxină preformată. Acest mecanism este tipic pentru toxiinfecţiile alimentare determinate de stafilococul auriu, *clostridum perfringens* şi *ureus*. Botulismul, determinat de *clostridium botulinum*, este produs de toxina botulinică alimentară şi este indus tot prin acest mecanism, dar determină tulburări neuromusculare şi nu gastroenterită.
- Elaborarea unei enterotoxine, după colonizarea intestinului. Bacteriile care acţionează prin acest mecanism, sunt cunoscute ca „bacterii enterotoxice". Aceste bacterii determină două tipuri de leziuni:
  a. Vibrionul holerei şi unele serotipuri de *Escherichia coli* determină tulburări funcţionale, fără ulceraţii ale mucoasei.
  b. *Shigella, Clostridium dificile* şi unele serotipuri de *Echerichia coli*, determină necroza mucoasei la nivelul colonului.
- Prin invazia bacteriană a mucoasei. *Shigella, Salmonella, Campylobacter* şi unele specii de *E coli* sunt „enteroinvazive". Aceste bacterii invadează mucoasa, determinând necroză atât la nivelul colonului, cât şi în ileon.
- Prin adeziune bacteriană la epiteliul mucoasei (enteroadeziune). Unele specii de *E coli* determină diaree prin acest mecanism.

○ **Shigelloza** (dizenteria baciliară)

Shigelele sunt bacili gram negativ ce determină diaree, febră, dureri abdominale, tenesme (sindrom dizenteric). În scaun se pot identifica neutrofile. Locul principal al debutului este colonul unde apar leziuni ulcerate.

○ **Enterocolita pseudomembranoasă**. Colonul este cel mai frecvent afectat (colită presudomembranoasă), dar poate fi afectat şi intestinul subţire (enterita pseudomembranoasă).

Morfopatologie

Enterocolita pseudomembranoasă este o afecţiune inflamatorie acută rară. Macroscopic, mucoasa este îngroşată prin edem şi congestie. Pe suprafaţă se observă plăci neregulate, cu dispoziţie membranoasă, galbene-cenuşii, care alternează cu arii ulcerate, intens congestionate.

Microscopic, ariile ulcerate corespund zonelor denudate, cu distrugerea epiteliului, iar plăcile membranoase sunt constituite din fibrină, mucus, celule necrozate şi neutrofile.

Etiologie

Există 3 grupe etiologice ce pot determina aceste modificări morfologice:

- Enterocolita ischemică poate să apară în stările de şoc care complică intervenţiile chirurgicale sau după infarct miocardic, uremie sau insuficienţă cardiacă. Leziunile intestinale pot fi legate de coagularea intravasculară diseminată care poate apare ca o complicaţie a afecţiunilor menţionate.

Scanned with OKEN Scanner

- Suprainfecția intestinală. Terapia profilactică cu antibiotice înaintea intervențiilor chirurgicale poate să predispună la suprainfecții cu stafilococ auriu sau cu *clostridium welichii,* cu apariția unei enterite necrotice.
- Tratamentul cu antibiotice (ex. ampicilină, clindamicină sau cefalosporine) determină o alterare a florei microbiene saprofite intestinale cu dezvoltarea *clostridium dificile* (denumită „colita asociată cu antibiotice").

○ **Enterocolita necrotizantă a noului născut**

Enterocolita necrotizantă este o inflamație necrotizantă acută a intestinului subțire și colonului, fiind cea mai frecventă urgență gastro-intestinală la nou-născuți (mai ales la prematuri sau cei cu greutate mică la naștere).

Morfopatologie

Leziunile apar mai întâi în ileonul terminal și colonul ascendent, deși în cazurile severe poate fi afectat întregul intestin subțire și colonul. În fazele inițiale, mucoasa prezintă edem, hemoragii și arii de necroză. Pe măsură ce boala progresează, întreaga grosime a peretelui intestinal devine hemoragică, inflamată și gangrenoasă. Bacteriile pătrund în peretele intestinal, cu formarea locală de gaz, determinând un tablou radiologic caracteristic. Gazul poate intra în sistemul venos port.

Patogenie

Apneea nou-născutului prematur determină ischemia intestinală, ceea ce permite invazia bacteriilor cu formarea de gaz. Majoritatea copiilor care supraviețuiesc, prezintă stricturi (stenoze intestinale) produse în cursul vindecării, cu manifestări de obstrucție intestinală.

• **Boala inflamatorie idiopatică intestinală**

Termenul de „boală inflamatorie idiopatică intestinală" cuprinde două afecțiuni inflamatorii: boala Crohn și rectocolita ulcerată.

○ **Boala Crohn (BC)**

BC este o afecțiune inflamatorie cronică, ulcerată și recidivantă a tractului digestiv, care se extinde discontinuu, de la orificiul bucal, până la anus. Boala afectează cel mai frecvent ileonul distal (ileită regională sau terminală), colonul (colita granulomatoasă) și regiunea anală / perianală. Termenul de boală Crohn este preferat celorlalte sinonime pentru că aceeași afecțiune poate apare în orice parte a tractului gastrointestinal, cu localizări discontinui, separate prin segmente neafectate. Atunci când afecțiunea este pe deplin dezvoltată, se caracterizează morfopatologic prin:

- inflamație transmurală limitată a peretelui intestinal, cu leziuni ale mucoasei;
- prezența de granuloame necazeificate în infiltratul inflamator;
- ulcerații sub formă de fisuri la nivelul mucoasei, cu formarea de fistule.

Aspecte clinice

Simptoamele frecvente sunt: febră, crampe abdominale, pierdere în greutate și malnutriție. Sângerarea rectală este mai puțin frecventă decât la

Scanned with OKEN Scanner

pacienții cu rectocolită ulcerată (RCU), dar leziunile anale și perianale sunt mai frecvente.

Morfopatologie

Ileonul și colonul proximal sunt localizările preferențiale ale bolii (55% din pacienți). Afectare numai intestinală se constată la 30% și numai colică la 15% din cazuri. Colonul drept este frecvent afectat, iar rectul este cruțat.

Macroscopic, BC afectează segmente din tractul digestiv separate prin arii de mucoasă normală (aspect discontinuu). Peretele este mult îngroșat, mai ales în submucoasă care este edematoasă, cu un aspect gelatinos. Lumenul este îngustat, producând obstrucții subacute sau cronice. Ulcerele sunt totdeauna prezente și au aspect liniar (de fisură), delimitate de țesut de granulație și mucoasă edemațiată, dând un aspect general de pavaj. În evoluție, se produc aderențe cu alte structuri vecine sau între ansele intestinale, astfel că ulcerele sub formă de fisură penetrează peretele intestinal, cu formare de fistule cu organele vecine.

Microscopic, inflamația este transmurală, iar markerul histologic al BC, este prezența de granuloame epitelioide (observate în 60-70% din piesele de rezecție). Aceste granuloame sunt formate din celule epitelioide asociate sau nu cu celule gigante multinucleate de dimensiuni mai mici. Alături de acestea, infiltratul inflamator conține neutrofile, limfocite, plasmocite, mastocite ce se extind în întreg peretele intestinal până la seroasă. Modificările inflamatorii apar în asociere cu limfangiectazie, hiperplazie limfoidă foliculară și difuză și edem, mai ales în submucoasă. Agregate limfoide (foliculi limfoizi) reactive sunt prezente și în stratul muscular sau la nivelul seroasei.

În evoluție, se poate observa apariția fibrozei mucoasei, submucoasei și stratului muscular, cu formarea de stenoze, urmată de sindrom de obstrucție intestinală.

Ganglionii limfatici mezenterici pot prezenta granuloame epitelioide.

Evoluție

Alături de tratament medical cu corticoizi, metronidazol, sulfasalazine, aproximativ 40-50% din pacienți necesită intervenții chirurgicale pentru obstrucții intestinale sau pentru fistule. Aproximativ 10-20% din pacienții cu BC decedează prin această afecțiune sau prin complicații.

Riscul de cancer al tractului gastrointestinal la pacienții cu BC este de 5-6 ori mai mare decât în populația generală. Totuși, riscul de transformare carcinomatoasă în BC este considerabil mai mic decât în RCU.

o Rectocolita ulcerohemoragică (RCU)

RCU este o afecțiune inflamatorie cronică ulcerată, recidivantă, a rectului și colonului, care, spre deosebire de BC, este superficială, cu afectarea numai a mucoasei și submucoasei.

Aspecte clinice.

Episoadele repetate de acutizare ale bolii se manifestă prin hemoragii rectale și tenesme. Durerile abdominale, malnutriția și leziunile perianale sunt manifestări mai rare. Colita severă fulminantă poate apare în 10-15% din

Scanned with OKEN Scanner

pacienţi. Megacolon toxic (definit ca dilatarea colonică de cel puţin 6 cm în diametru, asociată cu toxicitate sistemică), apare la 10-15% din pacienţii cu colită fulminantă (în general în 2-8% din toţi pacienţii cu RCU).

Morfopatologie

Macroscopic, RCU afectează tractul intestinal în mod continuu şi începe întotdeauna la nivelul rectului, cu o afectare uşoară a ileonului terminal (ileită retrogradă) la 10% din pacienţi. Iniţial, boala este limitată la rect (proctită ulcerată), apoi se extinde treptat, prin pusee noi de fază acută. În numai 15% din cazuri, boala se extinde la colonul drept (pancolită sau colită universală).

În faza activă, mucoasa este friabilă şi hemoragică, cu ulceraţii mari, întinse, iar zonele de mucoasă neafectată proemină ca insule mucoase sau „pseudopolipi" inflamatori. Uneori se observă puncte gălbui care reprezintă abcese criptice ale mucoasei încă intacte. Stenozele fibroase sunt rare dacă nu este asociat un carcinom. Stenozele benigne pot apare prin hipertrofia muscularei mucoasei. Colonul este tipic scurtat, datorită spasmului muscular şi nu datorită fibrozei.

Microscopic, RCU e o afecţiune inflamatorie a mucoasei cu afectarea părţii superficiale a submucoasei.

În faza acută, mucoasa este intens congestionată, mai ales la apexul pliurilor. Epiteliul glandular are o secreţie redusă de mucus şi poate prezenta un grad uşor sau sever de displazie. Infiltratul inflamator se extinde în corion, neutrofilele invadează epiteliul criptal (criptită) şi se acumulează în lumenul criptei cu formarea de abcese criptice. Exudatul purulent din criptă distruge epiteliul criptal, cu extindere în corion şi distrugerea mucoasei hemoragice. Frecvent, infiltratul inflamator se extinde în submucoasă. La baza ulceraţiilor se formează ţesut de granulaţie, cu un număr mare de plasmocite.

În perioadele de remisiune, ariile ulcerate se vindecă, dar criptele Liberkün nu se refac complet. De aceea, arhitectura criptelor este deformată, asociată cu un infiltrat inflamator cronic în corion. Ţesutul de granulaţie poate forma polipi inflamatori care în final, sunt acoperiţi de un strat epitelial simplu muco-secretor, fără elemente glandulare.

Complicaţiile bolii inflamatorii cronice idiopatice a intestinului sunt:

- Complicaţii sistemice.

Datele de literatură identifică mai mult de 100 complicaţii sistemice, precum spondilita ankilozantă, eritemul nodos, artrita, colangita sclerozantă, pioderma gangrenosum.

- Carcinom intestinal poate apare mai frecvent la pacienţii cu rectocolită ulcero-hemoragică, decât la cei cu BC.

8.3.4. Tumorile intestinale

♦ **Tumori benigne**

Tumorile benigne pot fi epiteliale, cum este adenomul (polip adenomatos). Majoritatea tumorilor benigne conjunctive (lipoame, leiomioame,

Scanned with OKEN Scanner

hemangioame) sunt incidental observate, fie pe endobiopsii, fie pe piese de exereză chirurgicală pentru diferite afecțiuni, fie la autopsie.

Polipii sunt, prin definiție, formațiuni circumscrise, exofitice, care proemină în lumenul intestinal. Acest termen este în consecință lipsit de specificate. De aceea, polipii trebuie clasificați în raport cu natura lor.

- **Polipii ne-neoplazici**

Polipii ne-neoplazici includ atât polipii inflamatori („pseudopolipi"), cum sunt cei din BC şi rectocolita ulcero-hemoragică, cât şi polipii limfoizi care reprezintă o hiperplazie limfoidă localizată.

- **Polipii limfoizi** nu sunt tumori epiteliale şi sunt alcătuiți din mase de țesut limfoid cu structură normală în submucoasa rectului.
- **Polipii hiperplazici** sunt cei mai frecvenți dintre polipii colorectali, fiind observați în regiunea rectosigmoidiană la 75% din populația cu vârste de peste 40 de ani. Polipii hiperplazici sunt, în general, asimptomatici astfel că diagnosticul lor este numai incidental.

Patogeneză

Polipii hiperplazici se dezvoltă dintr-un dezechilibru între proliferarea şi descuamarea celulară epitelială.

Morfopatologie

Macroscopic, polipii sunt sesili, mici, de 1-15 mm, roz sau cenuşii, ca nişte proeminențe ale mucoasei.

Microscopic, aspectul este acela al unor cripte alungite, cu margini festonate, delimitate de un epiteliu alcătuit dintr-un epiteliu cu celule absorbante şi caliciforme, identic cu al intestinului. Existența formelor mixte ar susține posibilitatea unui risc redus de transformare malignă. Clasic, se consideră că polipii hiperplazici nu au potențial de malignizare.

- **Polipii hamartom**

- **Polipii Peutz-Jeghers** nu se suprapun total cu sindromul cu acelaşi nume, care este transmis genetic autozomal dominant. Clinic, sindromul Peutz-Jeghers se caracterizează prin pete pigmentare cutaneo-mucoase şi polipi hamartom gastro-intestinali multipli (50-100 polipi), cu localizare frecventă în intestinul subțire, dar care se pot observa în orice parte a tractului gastro-intestinal.

Morfopatologie

Macroscopic, polipii Peutz-Jeghers apar lobulați, fermi, de 2-3 cm diametru, pedunculați sau sesili.

Microscopic, aceşti polipi prezintă o arborizație anormală a musculare mucoasei, care separă un număr relativ normal de cripte, din care multe sunt dilatate chistic.

Semnificația clinică a acestui sindrom constă în apariția carcinomului intestinal la 3% din pacienți, înainte de vârsta de 40 ani. De asemenea, aceşti bolnavi au un risc crescut pentru dezvoltarea carcinoamelor extraintestinale (ex. adenocarcinom diferențiat ale colului uterin şi carcinoame de glandă mamară bilaterale). La aproape toate bolnavele cu sindrom Peutz-Jeghers, dacă sunt

Scanned with OKEN Scanner

examinate atent ovarele, se poate identifica o tumoră ovariană rară, tumora cordoanelor sexuale cu tubi inelari.

- **Polipii juvenili** reprezintă malformații în focar, tip hamartom. Sunt constituiți din elemente de mucoasă și se localizează cel mai frecvent la nivel rectal. Majoritatea acestor polipi apar ca leziuni sporadice, la copii sub vârsta de 5 ani. Polipi hamartom izolați pot fi identificați în colon, la adulți, dar se definesc ca polipi de retenție.

Macroscopic, polipii juvenili sunt mari, au diametrul de 1-3 cm, sunt rotunzi, netezi sau ușor lobulați, cu pedicul până la 2 cm lungime. Polipii de retenție sunt mai mici, cu diametrul sub 1 cm.

Histologic, polipii sunt formați din glande dilatate chistic, asociate cu un corion abundent. Leziunile inflamatorii sunt frecvente, cu suprafața erodată sau congestivă.

În general, deoarece acești polipi sunt hamartoame, nu au potențial malign. Totuși, când bolnavii au sindrom de polipoză juvenilă, transmis ereditar, atunci au un risc de apariție a polipilor adenomatoși și de aici, riscul de adenocarcinom.

- **Polipi neoplazici (adenoame sau polipi adenomatoși)**

Majoritatea adenoamelor intestinului subțire apar în regiunea ampulei lui Vater. Macroscopic, ampula lui Vater este mărită de volum și prezintă o suprafață neregulată. Microscopic, aceste adenoame se aseamănă cu corespondentele lor din intestin. Acești bolnavi au vârste între 30-60 ani și se prezintă cu hemoragii oculte și rar, cu icter obstructiv sau invaginație intestinală. Aceste tumori sunt descoperite incidental.

Adenoamele colorectale sunt neoplasme benigne, cu dimensiuni variabile putând fi mici, sesile sau pedunculate. Incidența adenoamelor colorectale este de aproximativ 20-30%, înainte de 40 de ani și de 40-50%, după vârsta de 60 de ani, cu afectare egală pe sexe. Există o predispoziție familială bine definită pentru adenoame sporadice. Acest risc, care se extinde și asupra carcinomului colorectal, este de 4 ori mai mare pentru rudele de grad I .

Histologic, polipii adenomatoși pot fi divizați în trei subtipuri, în raport cu arhitectura epitelială:

- Adenoame tubulare, constituite din glande tubulare.
- Adenoame viloase, care prezintă proiecții digitiforme (viloase).
- Adenoame tubulo-viloase, cu un amestec din cele două aspecte de mai sus.

Toate leziunile adenomatoase apar ca un rezultat al proliferării unui epiteliu cu displazie, care poate varia în gravitate, de la ușoară, la severă (echivalentă carcinomul *in situ*). De aceea, adenoamele sunt considerate precursori ai adenocarcinoamelor colorectale invazive. Perioada necesară pentru un adenom să-și dubleze dimensiunea, este estimată la aproximativ 10 ani.

- **Adenomul tubular** reprezintă 75% din totalul polipilor adenomatoși. Se dezvoltă din epiteliul de la baza criptelor, cu formarea de numeroase glande tubulare. Peristaltismul induce formarea unui pedicul alcătuit din mucoasă și

Scanned with OKEN Scanner

musculara mucoasei. Macroscopic, este pedunculat, cu extremitatea liberă rotundă, netedă, cu diametru mai mic de 1 cm. Microscopic, se observă numeroase glande sub formă de tubi ce apar cu un singur lumen, delimitat de un epiteliu displazic.

- **Adenomul vilos** reprezintă 10% din totalul leziunilor polipoase. Proliferarea debutează în epiteliul superficial, care devine progresiv ca o structură papiliferă, cu o bază largă de implantare. De aceea, macroscopic tumora este sesilă, fără formare de pedicul, cu aspect conopidiform şi cu un diametru mai mare de 2 cm. Markerul histologic este prezența vililor, structuri formate dintr-un un epiteliu displazic, dispus axe fibro-vasculare, acestea constituind mai mult de 50% din leziune.

În unele cazuri, adenoamele viloase produc o cantitate excesivă de mucus, care poate determina o pierdere marcată de potasiu, cu apariția fenomenelor de oboseală musculară.

- **Adenoamele tubulo-viloase** reprezintă 15% din totalul polipilor adenomatoşi şi prezintă ambele aspecte, dar aproximativ 20-50% din leziune are o arhitectură viloasă.

- **Sindroamele familiale cu polipoză adenomatoasă**

Polipoza adenomatoasă familială (PAF) este prototipul sindroamelor cu polipoză. Defectul genetic este la nivelul genei APC (*adenomatous poliposis coli*), genă supresor tumorală de pe cromozomul 5q21.

Prin definiție, bolnavii cu polipoză adenomatoasă familială au 100-1000 de adenoame, care tapetează colonul. Deşi mai rar, adenoamele se pot observa, de asemenea, în stomac şi intestinul subțire, mai ales în duoden. Adenoamele au un diametru mai mic de 1 cm, iar microscopic au o structură tubulară. Întregul colon este acoperit cu polipi mici sesili care apar în al doilea şi al treilea deceniu, cu simptoame manifeste un deceniu mai târziu. Dacă nu se efectuează colectomia, atunci toți bolnavii vor dezvolta adenocarcinom de colon în jurul vârstei de 40 ani, care în 20% din cazuri este multiplu. Carcinoamele pot apărea, de asemenea, în alte localizări gastro-intestinale.

Sindromul Gardner este o variantă a PAF, de asemenea cu transmitere autosomal dominant. În acest sindrom, bolnavii prezintă polipi intestinali identici cu acei din PAF, dar în asociere cu osteoame multiple (mandibulă, craniu şi oasele lungi), chisturi epidermice, fibromatoză şi lipoame.

Sindromul Turcot, care se transmite genetic autosomal recesiv, se manifestă prin adenoame multiple (mai puține decât în PAF), asociate cu tumori maligne ale SNC. Bolnavii au un risc crescut pentru dezvoltarea carcinomului colorectal.

Carcinomul colorectal nepolipos ereditar (HNPCC – „hereditary nonpolyposis colorectal cancer") este un sindrom familial transmis autosomal dominant (descris de Henry Lynch; de aici denumirea alternativă de sindrom Lynch), caracterizat printr-un risc important de carcinom colorectal şi cancer extraintestinal, mai ales de carcinom endometrial. Adenoamele intestinale pot apare şi la adultul tânăr, dar sunt în număr mic. Carcinoamele colonice sunt

Scanned with OKEN Scanner

multiple, fără a fi întotdeauna precedate de adenoame. În acest sindrom defectul genetic se găseşte în genele ce repară ADN.

Secvenţa adenom-carcinom se referă la modificările genetice din adenom şi care în final, determină apariţia carcinomului. Această secvenţă poate să dureze 10-15 ani.

Factorii de risc pentru prezenţa de adenocarcinom în adenom sunt următorii:

1. Dimensiunea. Riscul este semnificativ crescut în adenoamele du diametru de peste 1 cm.
2. Gradul displaziei epiteliale. Gradele displaziei se corelează cu riscul de a găsi un focar de carcinom invaziv.
3. Tipul histologic de adenom. Adenoamele viloase au riscul cel mai mare (40%), urmate de cele tubulo-viloase (20%) şi tubulare (5%).
4. Numărul de adenoame. Cu cât numărul de adenoame este mai mare, cu atât creşte riscul de carcinom.

♦ **Tumorile maligne**

Cea mai frecventă tumoră malignă a intestinului subţire şi colonului este adenocarcinomul, dar pot să apară şi limfoame maligne, carcinoid, tumori stromale gastro-intestinale maligne (leiomiosarcoame). În intestinul subţire, adenocarcinoamele sunt localizate în segmentul duodenal, iar carcinoidul în ileon. Limfoamele maligne apar mai frecvent în cec şi rect, decât în intestinul subţire.

• **Carcinomul** reprezintă 95% din toate tumorile maligne primare colorectale. Carcinomul colorectal este a doua cauză de deces prin cancer.

În prezent, carcinomul colorectal este mai frecvent decât carcinomul gastric.

Epidemiologie şi factorii de risc

Incidenţa maximă este în al şaptelea deceniu, numai 20% din cazuri apărând înainte de 50 de ani. De asemenea, este rar înainte de vârsta de 40 de ani neasociat cu polipoză, sindrom nepolipos ereditar (HNPCC) sau afecţiuni intestinale inflamatorii idiopatice (colita ulcero-hemoragică şi boala Crohn). Femeile cu cancer genital sau de sân în antecedente sunt considerate cu risc înalt pentru carcinoamele colorectale. Carcinoamele rectale sunt mai frecvente la bărbaţi, în timp ce carcinoamele colice sunt mai frecvente la femei.

Localizare

În populaţia generală, numai 2% din carcinoamele colice sunt multiple, în timp ce la bolnavii cu colită ulcerată sau sindroame de polipoză adenomatoasă familială, procentul creşte la 40%.

Distribuţia carcinomului colorectal solitar este următoarea: cec şi colon ascendent – 17%; colon transvers – 8%; colon descendent – 8%; sigmoid şi rect – 65%.

Morfopatologie

Macroscopic, tumorile localizate în partea dreaptă a colonului sunt frecvent polipoide, conopidiforme, în timp ce tumorile din partea stângă apar ca

Scanned with OKEN Scanner

plăci inelare ulcerate. Rar, carcinomul colic poate să determine îngroşarea peretelui, care devine rigid, fiind considerat tip limită plastică, cu manifestări clinice de stenoză.

o Carcinomul polipoid conopidiform apare frecvent în partea dreaptă a colonului şi rar se manifestă clinic prin obstrucţie. Tumora prezintă o bază largă, are o dezvoltare exofilitică, este de consistenţă moale, friabilă, cu ulceraţii şi hemoragii (ceea ce determină anemie).

o Carcinomul inelar infiltrativ se dezvoltă frecvent în partea distală a colonului, înconjurând circumferinţa. Marginile inelului sunt reliefate, ferme, constituite din ţesut tumoral; aria centrală poate fi ulcerată. Frecvent, se asociază cu desmoplazie, favorizând producerea stenozei.

Macroscopic, ambele forme de neoplasme penetrează peretele intestinal, astfel că în timp, ajung în stratul subseros, ca mase albe, ferme, cu extindere la mezocolon.

Microscopic, 95% din aceste tumori sunt adenocarcinoame, frecvent bine sau moderat diferenţiate, indiferent de tipul macroscopic al neoplasmului. Totuşi, diferenţierea poate varia, astfel că într-o proporţie redusă de cazuri, pot să apară mase de celule carcinomatoase anaplazice, cu caracter invaziv. Masele tumorale invazive determină un răspuns stromal intens desmoplazic, ceea ce duce la consistenţa fermă, caracteristică, a carcinoamelor de colon.

Multe neoplasme colice produc mucus care este eliberat în lumenul glandelor neoplazice sau în stromă şi în interstiţiile peretelui intestinal (**carcinom coloid sau mucinos**). Secreţia de mucus, disecând peretele intestinal, favorizează extensia elementelor carcinomatoase, având un prognostic sever. În cazuri rare, celulele neoplazice păstrează mucusul intracelular, realizând aspectul de „celule în inel cu pecete", cu prognostic sever.

Carcinoamele nediferenţiate cu celule mici pot să apară din celule endocrine, cu elaborarea unei varietăţi de produse secretorii bioactive. Unele carcinoame, mai ales localizate în colonul distal, au focare de diferenţiere scuamocelulară şi sunt denumite carcinoame adenoscuamoase.

Carcinoamele care apar din canalul anorectal constituie un subgrup distinct de tumori, dominat de carcinomul scuamocelular.

Stadializare şi prognostic

Sistemul de stadiere iniţial a fost prezentat de Dukes pentru carcinomul rectal, apoi a fost generalizat şi utilizat pentru carcinomul colorectal (tabel 8.4).

Stadiul D a fost adăugat la clasificarea iniţială pentru a indica metastazele la distanţă (mai frecvent în ficat şi pulmon) sau invazia organelor adiacente. De asemenea, metastazele pot fi observate şi la nivelul oaselor şi creierului.

Metode de diagnostic

- Biopsia endoscopică
- Stadializarea TNM – pe piesa de exereză chirurgicală.

Metode auxiliare

- *Citometria în flux*. S-a observat că tumorile cu un număr anormal de cromozomi

Scanned with OKEN Scanner

(aneuploidie) şi cu un indice de proliferare mare au o evoluţie mai agresivă.
- *Determinarea antigenelor carcino-embrionare* în ser

Tabelul Nr. 8.4 Stadiile Dukes

Stadiu	Extindere	Supravieţuirea la 5 ani
Stadiul A	Tumoră limitată la mucoasă, până la musculara mucoasei	80%
Stadiul B	B_1 Se extinde la stratul muscular fără a-l penetra; ganglionii limfatici neafectaţi	65%
	B_2 Extensie prin stratul muscular; ganglionii limfatici neafectaţi	50%
Stadiul C	C1 Extensie în stratul muscular; afectarea ganglionilor paracolici	40%
	C2 Penetrarea stratului muscular; afectarea ganglionilor limfatici la nivelul mezenterului	15%

Antigenul carcino-embrionar (CEA) este o glicoproteină produsă în mod normal de ţesuturile endodermale fetale. Această glicoproteină este, de asemenea, produsă de o serie de carcinoame, printre care şi carcinomul colorectal. Nu poate fi utilizată ca test de diagnostic deoarece poate să apară şi în leziuni ne-neoplazice (ex. inflamaţia intestinală). Această glicoproteină poate fi utilizată în monitorizarea bolnavului astfel că, după tratament chirurgical şi chimioterapic, dacă concentraţia sanguină a CEA creşte brusc, aceasta constituie un indicator fie a recidivei tumorii, fie a prezenţei metastazelor.

- **Tumorile carcinoide**

Celulele care generează compuşi bioactivi, mai ales hormoni peptidici şi ne-peptidici, sunt normal dispersate de-a lungul mucoasei tractului gastro-intestinal şi joacă un rol major în funcţia de coordonare a intestinului. Deşi aceste celule derivă din celulele *stem* epiteliale ale criptelor mucoase, totuşi sunt desemnate ca neuroendocrine, deoarece fenotipic se aseamănă cu celulele neuronale (ex. din glanda hipofiză anterioară) şi cu celulele endocrine (ex. din insulele pancreatice). Celulele neuroendocrine se găsesc în număr mare şi în alte organe (ex. pulmonul), dar cea mai mare parte a tumorilor neuroendocrine apare în intestin. De asemenea, tumorile neuroendocrine apar în pancreas sau ţesut peripancreatic, pulmoni, arborele biliar şi chiar ficat.

Incidenţa maximă a acestor neoplasme este la pacienţii în al V-lea deceniu de viaţă, dar pot apare la orice vârstă. Tumorile neuroendocrine reprezintă mai puţin de 2% din tumorile maligne colorectale, dar aproape jumătate sunt localizate în intestinul subţire.

Deşi toate carcinoidele sunt tumori potenţial maligne, totuşi agresivitatea lor se corelează cu locul de origine, profunzimea penetraţiei locale şi dimensiunea tumorii. De exemplu, carcinoidele apendiculare şi rectale metastazează rar, chiar când prezintă o infiltrare locală. Prin contrast, 90% din carcinoidele gastrice, ileale şi colonice care au penetrat jumătate din ţesutul

Scanned with OKEN Scanner

muscular, au dat metastaze ganglionare limfatice şi la distanţă în momentul diagnosticului, mai ales când tumorile sunt mai mari de 2 cm în diametru.

Ca şi celulele neuroendocrine normale, celulele din tumorile carcinoide pot sintetiza şi secreta o serie de produşi bioactivi şi hormoni. Deşi multipli factori pot fi sintetizaţi de o singură tumoră, atunci când tumora secretă un produs predominant care determină un sindrom clinic, ea poate fi denumită în raport cu numele produsului respectiv (de ex. gastrinom, somatostatinom, insulinom).

În ordinea frecvenţei, localizările gastro-intestinale sunt: apendicele, intestinul subţire (mai ales ileon), rectul, stomacul şi colonul. La nivelul apendicelui, tumorile apar ca tumefieri bulboase ale vârfului, care frecvent obliterează lumenul. În celelalte localizări ale tractului digestiv, apar ca mase intramurale sau submucoase care creează denivelări mici, polipoide sau în plafon ale mucoasei şi rar depăşesc 3 cm în diametru. Mucoasa suprajacentă poate fi intactă sau ulcerată, iar tumora penetrează peretele intestinal pentru a invada mezenterul. Tumorile care apar în stomac şi ileon sunt frecvent multicentrice, dar restul sunt leziuni solitare.

Macroscopic, pe secţiune, tumora este solidă şi are o culoare gălbuie. Tumorile au o consistenţă fermă, determinată de desmoplazie, care atunci când interesează şi mezenterul, poate determina o angulaţie, cu obstrucţia lumenului intestinal.

Histologic, celulele neoplazice pot forma insule discrete, trabecule, benzi, glande sau mase nediferenţiate. Indiferent de arhitectură, celulele tumorale sunt omogene, monotone, cu o citoplasmă granulară eozinofilă şi un nucleu oval sau rotund.

În M.E, celulele neoplazice conţin granule secretorii citoplasmatice legate de membrană, cu centru osmiofil (granule cu centru dens). Prin tehnici imunohistochimice, majoritatea carcinoidelor dau reacţii pozitive la cromogranin A, sinaptofizin şi enolază neuron-specifică, dar uneori pot fi identificate peptide hormonale specifice.

Uneori, produşii secretorii ai unor carcinoide, pot produce o serie de sindroame sau endocrinopatii. Carcinoidele gastrice, peripancreatice şi pancreatice pot elibera produşii direct în circulaţia sistemică şi pot produce sindrom *Zollinger-Ellison* prin elaborarea în exces a gastrinei, sindrom Cushing prin secreţie de ACTH, hiperinsulinism, etc.

Unele neoplasme neuroendocrine produc un sindrom distinct, denumit sindrom carcinoid. Sindromul apare la 1% din toţi pacienţii şi la 20% din cei cu metastaze. Aspectele clinice sunt:

- tulburări vasomotorii: roşeaţă cutanată şi cianoză;
- hipermotilitate intestinală: diaree, crampe, greaţă, vărsături;
- crize bronhoconstrictive astmatiforme: tuse, dispnee;
- hepatomegalie (noduli corelaţi cu metastazele hepatice);
- fibroză sistemică:
  - îngroşarea şi stenoza valvulei pulmonare şi tricuspide;

Scanned with OKEN Scanner

- fibroză endocardică, mai ales în ventriculul drept;
- fibroză retroperitoneală şi pelvină;
- plăci colagene pleurale şi în intima aortei.

Majoritatea manifestărilor sindromului carcinoid sunt corelate cu serotonina (5-hidroxitriptamină, 5HT). Nivele ridicate ale 5HT şi metaboliților sunt prezente în sânge şi urină la majoritatea pacienților cu sindrom clasic.

Rata de supraviețuire la 5 ani în carcinoid (excluzând carcinoidul apendicular) este de 90%, iar pentru cei cu metastaze hepatice, de 50%.

• **Limfomul gastrointestinal**

Limfoamele reprezintă 1-4% din tumorile maligne gastro-intestinale. Limfoamele primare apar sporadic la persoanele care au anumiți factori de risc: pacienți cu gastrită cronică cu *Helicobacter*, persoane din zona mediteraneană, stări imunodeficitare congenitale, infecție HIV, terapie imunosupresivă, bolnavi cu sprue.

Limfoamele sporadice sunt denumite şi „de tip vestic" deoarece sunt mai frecvente în emisfera vestică. Au originea în limfocitele B ale țesutului limfoid asociat mucoaselor (MALT) şi diferă de limfoamele ganglionilor limfatici.

Sunt afectați adulții, cu distribuție egală pe sexe. Sunt localizate oriunde în tractul digestiv:

- stomac (55-60%);
- intestin subțire (25-30%);
- colon proximal (10-15%);
- colon distal (10%);
- apendicele şi esofagul sunt rar afectate.

Macroscopic, inițial apar ca plăci care se extind în mucoasă şi submucoasă. Leziunile infiltrative difuze produc îngroşarea întregului perete cu ştergerea pliurilor mucoasei suprajacente şi ulcerații în focar. Alte forme pot fi polipoide sau conopidiforme, mari, ulcerate. În formele avansate, invadează stratul muscular pe care îl distrug, fiind favorizată perforația.

Aspectele microscopice variază cu subtipul. Limfoamele MALT gastrice sunt constituite din elemente limfoide mici care infiltrează şi distrug mucoasa (leziuni limfo-epiteliale), apoi submucoasa şi în stadii avansate ajung la seroasă.

Aceste limfoame au un prognostic mai bun decât cele care apar în ganglionii limfatici sau în alte localizări. Evoluția este indolentă, dar se pot transforma în limfoame MALT cu elemente limfoide mari, cu o evoluție rapidă.

8.3.5. Patologia apendicelui

• **Inflamații**

Apendicita acută este o afecțiune inflamatorie care afectează predominant adulții tineri.

Patogeneză

Producerea apendicitei acute este determinată de obstrucția lumenului

Scanned with OKEN Scanner

care va antrena ischemia peretelui. Secundar, se produce infecție bacteriană. Obstrucția este realizată de fecaliți (67%), hiperplazia țesutului limfoid, aderențe, paraziți intestinali.

Aspectele morfologice depind de intensitatea reacției inflamatorii:

- apendicită acută simplă (cataralâ);
- apendicită supurată;
- apendicită gangrenoasă.

Apendicita acută simplă

Apendicele este ușor tumefiat și încurbat datorită exudatului și a tensiunii exercitate pe mezoapendice.

În toate cazurile vasele din seroasă și mezou sunt congestionate.

Microscopic, în cazurile ușoare se produce ulcerarea în focar a mucoasei, cu exudat bogat în neutrofile atât în lumen, cât și în submucoasă.

În evoluție, inflamația poate retroceda, dar poate recidiva (aspect frecvent). Dacă obliterarea lumenului persistă, se poate produce evoluția spre supurație.

Apendicita supurată

Inflamația începe în vecinătatea obstrucției și apoi se poate extinde difuz (apendicită flegmonoasă) sau se formează abcese în perete. Tensiune produsă de exudatul inflamator va determina oprirea circulației, cu necroză tisulară și perforație.

Apendicita gangrenoasă

În cazurile mai severe, exudatul se extinde la nivelul seroasei, cu tromboza vaselor, urmată de necroza peretelui. Macroscopic, apendicele este brun-verzui datorită stazei și hemoragiei asociate exudatului purulent.

Complicațiile și sechelele apendicitei acute

- Peritonita generalizată este cea mai importantă complicație. Apare mai ales în apendicita gangrenoasă.
- Abcesul localizat în fosa iliacă dreaptă. Exudatul se poate extinde de la un abces apendicular perforat cu formarea abcesului în fosa iliacă dreaptă (aspect favorizat de aderențele dintre apendice și structurile vecine).

În continuare, complicațiile pot apare prin extinderea infecției:

- de-a lungul șanțului para-colic, cu producerea unui abces subfrenic, între ficat și diafragm;
- extindere pelvină: abcese în vecinătatea vezicii urinare, rectului, uterului, salpingelui;
- afectarea venelor mezenterice cu producerea flebitei septice, extindere la vena port (pileflebită) și apoi însămânțare hepatică (abcese pileflebitice);
- formare de aderențe care pot determina obstrucții intestinale sau volvulus.

Apendicita cronică

Apendicita cronică este o afecțiune controversată. Este însă evident că o apendicită acută poate evolua în perioade de criză.

Scanned with OKEN Scanner

• **Tumorile apendicelui**

Toate tumorile benigne şi maligne ale tractului digestiv pot să apară şi la nivelul apendicelui, dar sunt rare. Cele mai frecvente sunt tumorile carcinoide, care au fost discutate.

Ca aspect particular pentru apendice, sunt tumorile cu aspecte de mucocel, care apar ca o dilatare a apendicelui sub formă de sac plin cu mucus. Mucocelul apendicular poate avea diferite cauze:

a. Chistul de retenţie este un mucocel ne-neoplazic, ce apare secundar obstrucţiei apendicelui, cu acumularea secreţiei în lumen, urmată de dilatarea globuloasă. Foarte rar se rupe în cavitatea peritoneală.

b. Formele neoplazice de mucocel dilată apendicele mai mult de 6 cm în diametru şi pot fi de două tipuri: chistadenom şi chistadenocarcinom.

Chistadenomul prezintă un epiteliu similar microscopic cu al adenoamelor colorectale, dar cu dilatarea lumenului (plin de mucus), cu perforarea apendiculară, producând colecţii de mucus localizate, ataşate la seroasă.

Chistadenocarcinomul penetrează peretele apendicular, cu extindere la peritoneu, producând *pseudomixoma peritonei* (peritonita gelatinoasă) care umple întreg abdomenul şi este urmată de obstrucţii intestinale şi deces.

Scanned with OKEN Scanner

9 PATOLOGIA FICATULUI, CĂILOR BILIARE ŞI PANCREASULUI

9.1. PATOLOGIA FICATULUI

Convenţional, unitatea morfologică a ficatului este lobulul. Acesta este dispus în jurul venei centrolobulare, iar spaţiile porte sunt la periferie. Între cele două structuri histologice se găsesc hepatocitele dispuse în lame de celule.

Noul concept morfo-funcţional consideră că unitatea cea mai mică este acinul simplu de forme variate, care este dispus în jurul spaţiului port. Astfel, vena portă şi arteriola hepatică trimit ramuri terminale în acin, care primeşte astfel sânge oxigenat şi bogat în substanţe nutritive. Aceste ramificaţii formează o reţea de sinusoide care ajunge la mai multe venule hepatice centrale, dispuse la periferia acinului. În relaţie cu aportul de oxigen şi substanţe nutritive, la nivelul acinului există trei zone metabolice:

Zona 1 – este constituită din lamelele de hepatocite cel mai bine irigate cu sânge oxigenat şi bogat în substanţe nutritive. Din acest motiv, ele au capacitatea de sinteză a glicogenului şi glicogenoliză, de a metaboliza şi sintetiza proteinele plasmatice, de a conjuga unele medicamente.

Zona 2 – este intermediară ca irigaţie şi participă la funcţiile celorlalte zone.

Zona 3 – este cea mai puţin irigată şi extrem de vulnerabilă la hipoxie. În această zonă se formează şi se acumulează lipide şi pigment (de lipofuscină) şi se metabolizează unele medicamente şi substanţe chimice.

Acinul complex constă din cel puţin trei acini simpli dispuşi în jurul ramurilor terminale de la nivelul spaţiilor porte (unde se găsesc venula portală preterminală, arteriola hepatică şi ductul biliar). Sângele circulă prin parenchim şi drenează în două sau trei venule hepatice terminale (centrale pentru lobul).

Zonele 1, 2 şi 3 formează straturi relativ concentrice, zona 1 fiind centrul acestui complex. Zona 3 este stratul extern, la periferia circulaţiei şi vine în contact strâns cu vasele terminale, ramuri ale venelor suprahepatice.

Hepatocitele sunt dispuse în mase sub formă de „plăci", observate în microscopia optică ca nişte cordoane de celule. Hepatocitele care delimitează spaţiul porto-biliar, formează placa limitantă, bandă discontinuă în jurul mezenchimului din spaţiul port.

9.1.1. Sindromul icteric

La adultul normal, bilirubina serică variază între 0,3 şi 1,2 mg/dl, iar rata de producere a bilirubinei sistemice este egală cu ratele de aport, conjugare şi excreţie biliară hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul icteric se manifestă prin colorarea în galben a sclerelor, mucoaselor şi tegumentelor. Icterul devine evident când valorile bilirubinei serice cresc peste 2-2,5 mg/dl. Icterul apare când echilibrul între producerea bilirubinei şi secreţie este perturbat de unul sau mai multe mecanisme (Tabel 9.1): producerea excesivă de bilirubină, aportul hepatic redus, conjugarea afectată, excreţia hepatocelulară redusă şi afectarea fluxului de bilă (atât intrahepatic cât şi extrahepatic). Primele trei mecanisme produc hiperbilirubinemie neconjugată, iar ultimele două, hiperbilirubinemie predominant conjugată. Mai multe mecanisme pot opera într-o afecţiune dată. De exemplu, hepatita se caracterizează prin hiperbilirubinemie neconjugată şi conjugată. Prin aprecierea mecanismului de producere a icterului, se vor putea preciza cauzele şi de aici tipul de tratament aplicat.

Tabel 9.1. Cauzele icterului

Hiperbilirubinemia predominant neconjugată	Hiperbilirubinemia predominant conjugată
○ Producerea excesivă de bilirubină • Anemii hemolitice. • Resorbţia sângelui din hemoragiile interne (ex. sângerările tractului alimentar, hematoame). • Sindroame de eritropoieză ineficace (ex. anemia pernicioasă, talasemia). ○ Aport hepatic redus • Interferenţa medicamentoasă cu sistemele membranoase de transport. • Unele cazuri de sindrom Gilbert. ○ Afectarea conjugării bilirubinei • Icterul fiziologic al nou-născutului (activitatea UGT scăzută, excreţia scăzută). • Icterul alimentaţiei naturale (inhibiţia activităţii UGT). • Deficienţa genetică a activităţii UGT (sindroamele Crigler-Najjar tip I şi II). • Sindroame Gilbert (etiologii mixte) • Afecţiuni hepatocelulare difuze (ex. hepatita indusă viral sau medicamentos, ciroza).	○ Excreţia hepatică scăzută a bilirubinei conjugate • Deficienţă în transportorii membranei canaliculare (sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor). • Disfuncţia membranei canaliculare indusă medicamentos (ex. anticoncepţionale orale, ciclosporine). • Leziuni hepatocitare (ex. hepatita virală sau indusă medicamentos, nutriţia parenterală totală, infecţiile sistemice). ○ Fluxul biliar intrahepatic scăzut • Fluxul biliar afectat prin calculi biliari (ex. disfuncţia microfilamentelor indusă de medicamente). • Distrucţia inflamatorie a ductelor biliare intrahepatice (ex. ciroză biliară primară, colangită sclerozantă primară, boala grefă contra gazdă, transplant hepatic). ○ Obstrucţia biliară extrahepatică • Obstrucţia prin calculi a arborelui biliar. • Carcinoame ale capului de pancreas, canalelor biliare extrahepatice şi ampulei lui Vater. • Atrezia biliară extrahepatică. • Stricturile biliare şi chisturile coledocului • Colangită sclerozantă primară (extrahepatică). • Infestaţia parazitară (extrahepatică).

Scanned with OKEN Scanner

• **Modificările hepatice în icter**

○ **Sindromul Crigler-Najjar** (hiperbilirubinemia congenitală)

Acest sindrom ereditar este determinat de deficiența de *uridin-difosfat – glucuronil transferază* (UDP), enzimă hepatică implicată în conjugarea bilirubinei. Sindromul Crigler-Najjar apare în două forme:

- Sindromul Crigler-Najjar tip I, formă mai severă, este caracterizat prin absența completă a UDP-*glucuroniltransferazei*. Nivelul bilirubinemiei serice este foarte ridicat, ajungând la 50 mg/dl (hiperbilirubinemie neconjugată), iar bila este incoloră.

- Sindromul Crigler Najjar tip II este determinat de o deficiență parțială a enzimei, astfel că nivelul bilirubinemiei serice este de 6-20 mg/dl.

Etiologie. Sindromul de tip I transmis autosomal recesiv, iar tipul II ca autosomal dominant cu penetrație incompletă.

Aspecte evolutive.

Sindromul de tip I determină tulburări neurologice severe-encefalopatia bilirubinică, numită *kernicterus,* deoarece bilirubina neconjugată toxică este ușor solubilă în lipide, și se acumulează în nuclei bazali ai encefalului.

Sindromul de tip II determină rar icter în timpul adolescenței.

○ **Sindromul Gilbert** este caracterizat prin hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, persistentă (nivelul bilirubinei serice rar depășește 6 mg/dl). Afectează 3-7 % din populație. Tipic, sindromul este diagnosticat după pubertate, prin determinarea unui nivel seric crescut al bilirubinei neconjugate. Manifestarea clinică este icterul, care poate fi exacerbat de febră, infecții, exercițiu fizic prelungit.

Etiopatogenie

Sindromul Gilbert este transmis autosomal dominant și pacienții au un nivel mai redus de UDP-glucuroniltransferază.

Aspectul histologic al ficatului este normal în sindromul Crigler-Najjar și Gilbert.

Prognostic și tratament

Fenobarbitalul poate reduce nivelul bilirubinei serice în sindromul Gilbert. Pacienții au un prognostic excelent, fără sechele pe termen lung.

○ **Sindromul Dubin-Johnson** se manifestă prin icter cronic sau intermitent, cu hiperbilirubinemie conjugată. Hiperbilirubinemia poate fi exacerbată în cursul sarcinii sau a utilizării anticoncepționalelor orale.

Etiopatogenie

Este o afecțiune genetică, autosomal recesivă, care implică un defect în excreția biliară conjugată din hepatocite. Defectul se manifestă și pentru alți anioni organici în canaliculului biliar. Metabolismul coproporfirinei este de asemenea afectat.

Macroscopic, ficatul este închis la culoare, negru.

Microscopic, se observă un pigment brun, similar melaninei, în citoplasma hepatocitelor din zona 3 (centrolobulară). În microscopia

Scanned with OKEN Scanner

electronică, se observă localizarea lizozomală a pigmentului. Semnificația și originea pigmentului sunt necunoscute. Ficatul apare normal, fără aspecte de colestază.

Evoluția sindromului este bună.

○ **Sindromul Rotor** este, de asemenea, o hiperbilirubinemie conjugată cronică determinată de un defect în excreția bilirubinei conjugate din hepatocit. Ca și sindromul Dubin-Johnson este o afecțiune transmisă autosomal recesiv, dar spre deosebire de acesta, ficatul nu este pigmentat.

Icterul mai poate fi clasificat în raport cu mecanismul de producere:

► **Icter obstructiv (posthepatic)**

Obstrucția canalelor biliare este frecvent datorată calculilor biliari în canalele majore, compresiei tumorale (carcinom de cap de pancreas) sau fibrozei ce afectează canalele intrahepatice mici. Canaliculele biliare devin destinse prin bilă conjugată, care ulterior este reabsorbită. Bilirubina conjugată este solubilă în apă, astfel că poate trece filtrul renal, fiind excretată în urină. Icterul apare în sarcină și după administrarea de steroizi și alte medicamente (ex. clorpromazina), cu apariția de modificări în pereții canaliculilor, determinând stagnarea biliară intrahepatică, fără obstrucție (icter colestatic).

► **Icterul hemolitic (icter prehepatic).**

Este determinat de distrucția intensă a eritrocitelor cum se întâmplă în anemii hemolitice (ex. icter acoluric sau anemia hemolitică la nou-născut). În aceste condiții cantitatea excesivă de pigment nu a trecut prin ficat pentru conjugare. Bilirubina neconjugată este menținută în soluție în plasmă, în combinație cu albuminele. La adulți, pigmentul poate să aibă un efect redus, dar la nou-născut poate să cristalizeze în țesuturi. Astfel, la nivel cerebral, se acumulează în nucleii de la bază, determinând necroză (*kernicterus*). Deoarece molecula de bilirubin-albumină este mare, pigmentul nu trece filtrul renal și nu apare în urină (icter acoluric).

► **Icter hepatocelular**

Leziunile hepatocitelor sunt esențiale în producerea icterului, deoarece determină o conjugare deficitară a bilirubinei. În plus, tumefierea (nu necroza hepatocitelor) produce tulburări ale arhitecturii unității morfofuncționale a ficatului, cu apariția colestazei locale și reabsorbția bilirubinei neconjugate.

Deși pigmentul biliar este conjugat în hepatocit, în condiții normale el nu este observat în ficat.

Frecvent, atât în icterul obstructiv, cât și în cel colestatic, pigmentul biliar se acumulează sub formă de trombi biliari brun-verzui sau verzi în canaliculii biliari dilatați. De asemenea, granule de pigment biliar se acumulează în hepatocite, care pot prezenta o citoplasmă vacuolară (degenerescență spumoasă). Uneori, ruptura hepatocitelor și a canaliculilor biliari poate elibera granulele de pigment sau trombii biliari, care sunt ulterior fagocitați de celulele Kupffer.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.2. Hepatitele acute şi cronice

Tulburările inflamatorii ale ficatului domină practica clinică a hepatologiei. În general, orice agent acţionează asupra ficatului, poate determina distrugerea unor grupe de hepatocite, cu recrutare consecutivă de elemente inflamatorii. Afecţiunile inflamatorii hepatice sunt frecvent cronice, de lungă durată. Ficatul este aproape inevitabil implicat în infecţii hematogene, fie că sunt sistemice, fie că apar în abdomen. Leziuni hepatice apar în tuberculoză miliară, malarie, bacteriemie sau septicemie stafilococică, salmoneloze, candidoză şi amoebiază. Totuşi cea mai frecventă infecţie este cea virală.

- **Hepatitele virale**

Infecţiile virale sistemice care pot afecta ficatul sunt:

- mononucleoza infecţioasă (determinată de virusul *Epstein-Barr* şi caracterizată printr-o hepatită uşoară în cursul fazelor acute);
- infecţia cu *citomegalovirus*, mai ale la nou-născut sau la pacient imunodepresat;
- febra galbenă care a fost o cauză majoră şi severă de hepatită în ţările tropicale;
- rar, la copii sau la pacienţi imunodepresaţi, ficatul este afectat în cursul infecţiilor cu virusul rubeolic, adenovirus, herpesvirus sau enterovirus.

Totuşi, termenul specific de „hepatită virală", este rezervat pentru infecţia ficatului cu un grup de virusuri care au o afinitate particulară (tropism) pentru acest organ (Tabel 9.2).

Virusul hepatitic G a fost identificat la 1-2% din donatorii de sânge din Statele Unite. Totuşi, virusul hepatitic G pare să fie nepatogen, de aceea ar fi prematur pentru a-l desemna „hepatitic".

Sindroamele clinico-patologice

- Hepatita acută forma comună: anicterică sau icterică;
- Infecţia asimptomatică: teste serologice pozitive;
- Hepatita fulminantă: necroza hepatică submasivă-masivă;
- Stare de purtător: fără simptoame clinice sau cu hepatită cronică;
- Hepatita cronică: cu sau fără progresie la ciroză.

- **Hepatita virală acută**

Indiferent de agent, hepatita virală acută evoluează în 4 faze:

1. perioada de incubaţie;
2. faza preicterică simptomatică;
3. faza icterică simptomatică;
4. convalescenţa.

Aceste faze sunt însoţite de teste biochimice serice modificate, care produc şi simptomatologia clinică. Astfel, se constată valori mari ale transaminazelor şi hiperbilirubinemie predominant conjugată cu eliberare în urină (urini hipercrome). Scaunele pot deveni slab colorate, iar retenţia de săruri biliare poate determina prurit. Alte date de laborator modificate sunt: timpul de protrombină prelungit, hiperglobulinemia, fosfataza alcalină uşor crescută. Faza

Scanned with OKEN Scanner

icterică este frecventă la adulți (nu și la copii), dar absentă în aproximativ 50% din cazurile de hepatită cu virus B și în majoritatea cazurilor de hepatită cu virus C. În câteva săptămâni sau chiar luni, icterul și celelalte simptoame se reduc, ceea ce indică intrarea în convalescență.

Tabel 9.2. Virusurile hepatice

caracte-ristici	virus hepatitic A	virus hepatitic B	virus hepatitic C	virus hepatitic D	virus hepatitic E	virus hepatitic G
virus	ARN familia picorna-virus	ADN familia hepadna-virus	ARN	ARN	ARN	ARN
modul de transmisie	oro-fecal insecte, parente-ral?	parente-ral sexual	parenteral contact strâns	parenteral contact strâns	oro-fecal	parenteral
perioada de incubație	15-40 zile	40-180 zile	42-90 zile	4-7 săpt.	2-8 săpt.	necunos-cut
vârsta pacientului	majorita-te la copii	în prin-cipal adulți	-	-	adulți tineri	-
debut	brusc	insidios	insidios	-	brusc	-
viremia	tranzito-rie	săptă-mâni	luni	-	tranzitoriu	-
severitatea hepatitei	ușoară	frecvent severă	variabilă	severă	ușoară	-
complicații	rare	frecven-te	-	-	-	-
mortalitate	sub 5%	până la 10%	-	-	la femeile gravide 20%	-
stare de purtător	nu	10%	0,2-1%	1-10% drogați și hemofilici	necunoscut	1-2%
hepatita cronică	nu	5-10% din infecțiile acute	mai mult de 50%	sub 5% în coinfecție; 80% în supra-infecție	nu	nu
ciroză	nu	da	da	da	-	-
carcinom hepato-celular	nu	da	da	da	necunoscut	nu

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de tipul de virus, aspectele hepatitei virale acute sunt similare histologic. Diagnosticul se bazează pe testele serologice şi datele clinice.

Leziunile hepatocitelor se manifestă prin:

- degenerescenţă vacuolară sau hidropică – celulele se măresc de volum, nucleul rămâne central, iar citoplasma devine vacuolizată;
- necrozele hepatocitelor sunt unicelulare sau în grupe mici, în forma comună de hepatită virală acută. Există două tipuri de necroze: în prima formă se rup membranele hepatocitelor şi celulele dispar – necroză citolitică; în a doua formă hepatocitele se micşorează în volum, au citoplasma intens eozinofilă, nucleii se fragmentează, apoi se dezagregă sub formă de corpi apoptotici, care vor fi fagocitaţi de macrofage. Acest ultim tip de necroză este apoptoza hepatocitelor consecutivă acţiunii limfocitelor T efectoare din vecinătate. În cazurile de hepatită virală forma severă, se produce o necroză confluentă, „în punţi" („bridging necrosis") care se extinde între două spaţii porte sau două vene centrale sau porto-centrale;
- hepatocitele tumefiate şi regenerate comprimă sinusoidele, astfel că structura lobulară a ficatului este deformată;
- un aspect inconstant este colestaza cu granule de pigment brun în citoplasma hepatocitelor şi cu trombi biliari brun-verzui în canaliculi;
- steatoza heapatocitelor apare numai în hepatita virală acută C.

Inflamaţia se manifestă în hepatita virală acută prin următoarele aspecte:

- hiperplazia şi hipertrofia celulelor Kupffer, care sunt frecvent încărcate cu lipofuscină, prin fagocitoza resturilor de hepatocite necrozate;
- în spaţiile porte există un infiltrat inflamator mixt, care are aspecte de pătrundere în lobul la nivelule hepatocitelor periportale, reacţie denumită „hepatită de interfaţă".

În final, epiteliul canalelor biliare poate deveni reactiv şi chiar să prolifereze pentru a forma structuri ductulare slab definite, aspect observat mai ales în hepatita virală C.

○ **Hepatita fulminantă**

Când insuficienţa hepatică progresează în primele 2-3 săptămâni de la debut, la encefalopatie hepatică, hepatita este denumită „fulminantă". În 50-65% din cazuri, hepatita fulminantă este de origine virală. Virusurile implicate sunt virusurile hepatitice A, B, C, D (fie coinfecţie, fie suprainfecţie cu virus B) şi E. În plus, mai poate fi determinată de reactivarea hepatitei cronice B sau infecţia acută cu herpesvirus.

Restul de 25-30% din cazurile de hepatită fulminantă sunt determinate în două moduri: fie direct prin hepatotoxine, fie prin reacţii inflamatorii de idiosincrazie. Principalele medicamente implicate sunt aminofenacetina (în doze de suicid), izoniazida, antidepresivele (mai ales inhibitorii de monoaminoxidază), halotan, metildopa, dar şi micotoxinele ciupercii *Amanita Phalloides*.

Toţi agenţii etiologici produc aceleaşi modificări morfologice, care variază numai ca intensitate a procesului de necroză. Distribuţia ariilor de distrucţie hepatică este extrem de capricioasă, putând fi afectat întregul ficat sau

Scanned with OKEN Scanner

numai arii la întâmplare. În necroza masivă, ficatul este prea mare pentru volumul hepatic. Pe secțiune, ariile necrotice au o culoare roșie tulbure noroioasă, cu arii colorate cu bilă.

Histologic, se observă distrucția completă a hepatocitelor în lobuli adiacenți, urmată de colapsul rețelei de reticulină. Spațiile porte sunt prezervate. În raport cu supraviețuirea, pentru câteva zile se produce un influx de leucocite, pentru a începe procesul de curățire. Dacă bolnavii supraviețuiesc, atunci începe o activitate de regenerare din hepatocitele nealterate restante. Dacă în necroza zonală este păstrată rețeaua de reticulină, atunci regenerarea hepatică este ordonată și arhitectura nativă hepatică, este restabilită. Dacă necroza este masivă, cu distrucție confluentă de lobuli, atunci regenerarea este dezordonată, cu formarea nodulilor de regenerare. Astfel, la pacienții cu o evoluție prelungită a necrozei submasive sau în focare se poate produce cicatrizarea, cu apariția cirozei postnecrotice.

Mortalitatea generală în hepatita fulminantă variază între 25-90%, în absența transplantului hepatic. Complicațiile care conduc la deces sunt coagulopatia și hemoragiile, instabilitatea cardiovasculară, insuficiența renală, sindromul de distresă respiratorie a adultului, tulburări ale echilibrului acido-bazic și electrolitic și septicemia.

- **Hepatita cronică**

Hepatita cronică este definită pe baze clinico-biochimice, prin creșterea valorilor transaminazelor serice (ceea ce indică o leziune hepatocelulară) care persistă mai mult de 5 luni. Metoda de diagnostic cea mai precisă, este examenul histopatologic al fragmentului de puncție biopsie hepatică (PBH) ce va stabili etiologia, intensitatea (gradul) leziunilor necroinflamatorii și stadiul, reprezentat de modificări în arhitectura ficatului și de fibroză.

Cele mai importante aspecte histopatologice evaluate în vederea stabilirii gradului și stadiului hepatitei cronice sunt:

- infiltratul inflamator din spațiul port, asociat sau nu cu leziuni ale canalelor biliare;
- leziunile periportale, la limita dintre spațiul port și lamele de hepatocite din zona 1 de metabolism a acinului, grupate sub denumirea de hepatită de interfață;
- leziunile de degenerescență și necroză (litică și apoptotică) intra-acinoase, asociate cu răspuns inflamator și fibroză periportală sau sub formă de punți.

În raport cu intensitatea leziunilor necroinflamatorii deosebim 3 grade de hepatită: ușoară, moderată și severă.

În hepatita cronică ușoară, structura histologică a ficatului este păstrată. În aria lobulară se observă 2-5 focare mici inflamatorii, constituite din celule Kupffer hipertrofiate și elemente limfoide, asociate sau nu cu hepatocite apoptotice. La periferia lobulului se constată un infiltrat predominant limfocitar limitat la spațiul port, fără aspecte de hepatită de interfață. Frecvent, în această

Scanned with OKEN Scanner

formă, stadiul de fibroză este zero sau I (cu mențiunea „țesut fibros prezent numai în aria spațiului port).

În hepatita cronică moderată, de asemenea structura histologică a ficatului este păstrată. În lobul se pot observa 5-10 focare inflamatorii asociate cu hepatocite apoptotice. La nivelul spațiului port există un infiltrat inflamator care pătrunde în parenchim, prin distrucția hepatocitelor din aproape în aproape, cu afectarea unui procent de sub 50% din hepatocitele care formează circumferința spațiului port (hepatită de interfață moderată). Stadiul de fibroză poate fi I, II, III cu expansiunea fibrozei sub formă de punți porto-portale.

În hepatita cronică severă, structura ficatului este modificată. În aria lobulară se observă peste 10 focare de inflamație micronodulară. Hepatita de interfață depășește 50% din circumferință, cu formarea de septuri inflamatorii porto-portale, centro-centrale și porto-centrale.

Pentru aprecierea stadiului, se realizează colorații tricromice, necesare evidențierii fibrelor de colagen. În hepatitele cronice, indiferent de etiologie, dar mai ales în hepatita cronică virală C, fibroza progresează de la expansiunea din spațiile porte în lobul, sub formă de benzi înguste și scurte (stadiile I, II), la fibroză în punți, cu septuri porto-portale (stadiul III) și porto-centrale (stadiul IV), apoi cu formarea de noduli de regenerare mici, incomplet înconjurați de benzi de fibroză (ciroză incompletă – stadiul V) și ciroză completă (stadiul VI).

► **Tipuri virale specifice de hepatită cronică**

- **Hepatita virală cronică B** poate fi diagnosticată și diferențiată de alte cauze de hepatite cronice, prin demonstrarea virusului în țesuturi. Prezența antigenului superficial hepatitic B (AgHbs) este demonstrată, la colorația H.E., de hepatocitele „ground-glass" (aspect sticlos) care conțin în citoplasmă, structuri fin granulare uniforme. Antigenul Hbs din hepatocitele ground-glass poate fi demonstrat prin colorații histochimice: orceină *Shikata* sau albastru *Victoria* sau prin reacția imunoperoxidazică, mai sensibilă, care este pozitivă în 80% din cazurile de hepatită cronică B. Ultrastructural, hepatocitele *ground-glass* prezintă sfere și tubuli de antigen HBs. Al doilea antigen al virusului B este evidențiat imunohistochimic în nucleii hepatocitelor și este denumit antigen central hepatitic B (AgHbc). Prezența AgHbc reflectă replicarea virală activă, astfel că antigenul nuclear este direct proporțional cu activitatea hepatitei.

- În **Hepatita virală cronică C**, agentul viral nu poate fi demonstrat în fragmentele hepatice prelucrate prin tehnica de rutină. În secțiunile histologice colorate H&E, există modificări care sunt caracteristice, dar nu patognomonice pentru hepatita cronică C. Practic, în hepatita cronică C, se observă un infiltrat inflamator portal, mai intens decât în celelalte tipuri hepatită cronică, frecvent sub formă de agregate limfoide sau chiar foliculi de tip secundar. De asemenea, în acest tip de hepatită, apare frecvent steatoza macroveziculară în focar. Cea mai frecventă hepatită asociată cu leziuni ale canalelor biliare, este hepatita cronică C, în care se pot observa leziuni ale canalelor biliare interlobulare. La această triadă, se poate adăuga prezența de grupe de hepatocite cu nuclei glicogenați în aria periportală. Titrurile mari ale viremiei ARN-HCV se

Scanned with OKEN Scanner

corelează cu leziunile necroinflamatorii şi cu steatoza, în accelerarea procesului de lezare hepatică progresivă.

Alte cauze de hepatită cronică sunt hepatita autoimună şi hepatita indusă de medicamente şi toxice.

• **Hepatita autoimună** apare la bolnavi cu un set heterogen de anomalii imunologice, cu titruri serice mari ai autoanticorpilor, în 80% din cazuri cuprinzând anticorpi antinucleari, antimuşchi neted şi antimitocondriali. Bolnavii au frecvent HLA-B8 sau HLA-DRW3. Acest tip de hepatită coexistă cu alte afecţiuni autoimune, ca artrita reumatoidă, tiroidita, sindromul *Sjogren* şi colita ulcero-hemoragică cronică.

Prezentarea clinică este similară cu alte forme de hepatită cronică, dar cu forme mai severe, la care este indicată terapia imunosupresivă.

De asemenea, din punct de vedere histologic, este o formă severă de hepatită cronică, frecvent cu colaps multiacinar şi / sau ciroză, iar în infiltratul inflamator portal există numeroase plasmocite.

• **Hepatita indusă de medicamente şi toxice**

Ca organ care metabolizează sau detoxifică majoritatea medicamentelor, ficatul poate fi lezat prin numeroase substanţe chimice, farmaceutice şi din mediu. Leziunile hepatice se pot produce prin toxicitate directă sau prin conversia unei substanţe la o toxină activă sau prin mecanisme imune, frecvent printr-un medicament sau un metabolit care acţionează ca o haptenă pentru a transforma o proteină celulară într-un imunogen.

Hepatita cronică indusă de medicamente nu poate fi diferenţiată clinic şi uneori histologic de o hepatită virală cronică. De aceea, pentru diagnosticul diferenţial, sunt importanţi markerii serologici ai infecţiei virale.

Leziunile hepatice pot apare imediat sau după săptămâni sau luni de la administrarea substanţelor.

Leziunile histologice pot fi sub formă de necroză de variate grade, colestază, steatoză macro sau microveziculară, inflamaţie şi fibroză (tabelul 9.3).

Tabel 9.3. Leziunile hepatice induse de medicamente

Leziunea histopatologică	Exemple de substanţe
Necroza centrolobulară	Aminofenacetină, tetraclorură de carbon, rifampicină, halotan, brombenzen
Necroza difuză sau masivă	Toxina de Amanita phalloides, metildopa, halotan, izoniazida, aminofenacetină
Steatoza microveziculară	Tetracicline, etanol, salicilaţi, fosfor galben
Steatoza macroveziculară	Etanol, metotrexat
Hepatita acută sau cronică	Nitrofurantoin, izoniazida, metildopa, fenitoin, oxifenisan
Formarea de granuloame	Fenilbutazona, sulfonamidele, hidralazina, chinidina, metildopa
Colestaza (cu sau fără leziuni hepatocelulare)	Cloropromazina, steroizi anabolizanţi, eritromicină, anticoncepţionalele orale, arsenicele organice
• Fibroză – ciroză	• Etanol, metotrexat, majoritatea medicamentelor care determină hepatită cronică

Scanned with OKEN Scanner

Hepatitele induse de medicamente sau alte substanțe toxice, retrocedează după stoparea administrării.

9.1.3. Hepatopatia din alcoolismul cronic

Consumul excesiv de alcool este o cauză principală a hepatopatiilor. În raport cu consumul de alcool şi durata aportului, se pot observa trei forme de hepatopatii: steatoza hepatică, hepatita alcoolică şi ciroza.

○ **Steatoza hepatică.**

După aportul de cantităţi moderate de alcool, se acumulează în hepatocite picături mici de lipide (steatoză microveziculară). Pe măsură ce aportul cronic de alcool continuă, lipidele se unesc, cu formarea de globule clare, mari şi deplasarea excentrică a nucleului (steatoză macroveziculară). Această transformare începe în aria centrolobulară şi treptat, poate cuprinde întreg lobulul.

Macroscopic, ficatul în alcoolismul cronic este mărit de volum (până la 4-6 kg), moale, galben şi de consistenţă scăzută.

Până la apariţia fibrozei, steatoza este complet reversibilă, dacă bolnavul opreşte aportul de alcool (fig. 9.1).

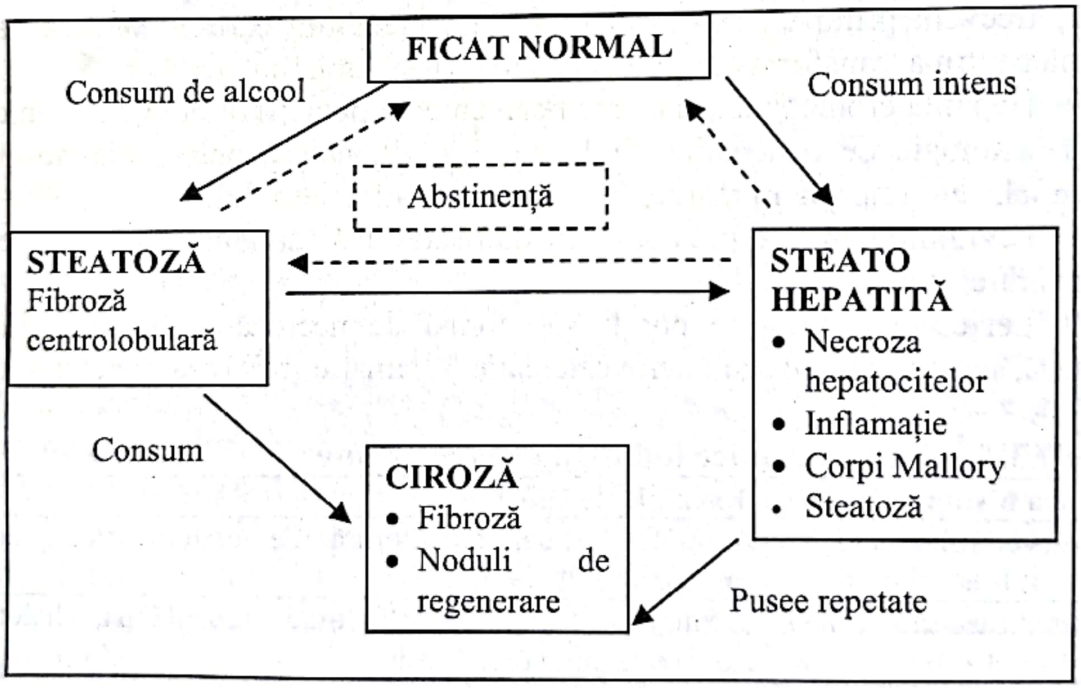


Fig. 9.1. Interrelaţiile între steatoza hepatică, hepatita alcoolică şi ciroză

Uneori, când aportul de alcool continuă, fibroza începe să se dezvolte în jurul venei ventrolobulare şi se extinde în sinusoidele adiacente.

○ **Hepatita alcoolică** este caracterizată histopatologic prin:

- Degenerescenţa vacuolară şi necroza hepatocitelor. Hepatocite izolate sau grupe mici se măresc de volum şi citoplasma devine vacuolizată prin acumularea de lipide, apă şi proteine. Unele hepatocite se necrozează.

Scanned with OKEN Scanner

- Corpii *Mallory*. Hepatocite degenerate răspândite prin lobul acumulează filamente intermendiare de citokeratină cuplată cu ubiquitină şi alte proteine, cu formarea unor incluzii citoplasmatice paranucleare. Aceste incluzii, denumite corpi *Mallory*, sunt o caracteristică, dar nu un aspect specific al hepatopatiei alcoolice. Corpii *Mallory* pot de asemenea să fie observaţi în ciroza biliară primară, boala Wilson, sindroamele de colestază cronică şi tumorile hepatocelulare.

- Reacţia cu leucocite neutrofile. Neutrofilele pătrund în lobul, se acumulează în jurul hepatocitelor generate, mai ales cele cu corpi Mallory. Limfocitele şi macrofagele se găsesc în spaţiile porte, apoi şi în lobul.

- Fibroza. Hepatita alcoolică este aproape întotdeauna însoţită de o fibroză în jurul venelor centrolobulare şi de-a lungul sinusoidelor din aria centrală a lobulului. De asemenea, de observă o fibroză în jurul hepatocitelor din zona periportală, mai ales când pacientul prezintă un aport repetat de cantităţi mari de alcool. Uneori, se observă colestază şi hemosideroză secundară în unele hepatocite şi celulele Kupffer.

Aspectul macroscopic al ficatului este mărit de volum, uşor neregulat, uneori cu noduli şi fibroză indicând evoluţia spre fibroză.

○ **Ciroza alcoolică**

Forma finală şi ireversibilă a hepatopatiei alcoolice, ciroza alcoolică, se instalează insidios. Iniţial, ficatul este galben, mărit de volum, cu o greutate de peste 2000 g. Ulterior, într-o perioadă de ani, se transformă într-un organ mic (uneori sub 1000 g), brun şi granulat (aspect dat de nodulii de regenerare). La început, se dezvoltă septuri fibroase subţiri care se extind de-a lungul sinusoidelor, de la vena centrolobulară, la spaţiile porte, precum şi de la un spaţiu port, la altul. Activitatea de regenerare a hepatocitelor se manifestă prin formarea de mici noduli de regenerare (micronoduli). Cu timpul, nodulii devin mai mari şi apar pe suprafaţa ficatului. Pe măsură ce septurile fibroase disecă şi înconjoară nodulii, ficatul devine mai fibros, dispar lipidele din hepatocite şi organul se micşorează progresiv în dimensiuni. Insulele parenchimatoase sunt înglobate prin benzi mari de ţesut fibros, astfel că ficatul este convertit într-o ciroză mixtă, micro şi macronodulară. Necroza ischemică şi obliterarea fibroasă a nodulilor de regenerare, creează benzi groase, cicatriceale, de ţesut fibros (fibroza *Laënnec*). Poate apare stază biliară. În acest stadiu, corpii Mallory se observă rar. În stadiul final, ciroza hepatică alcoolică se aseamănă macro şi microscopic cu ciroza care apare după hepatite virale sau de alte cauze.

Patogenie

Următoarele mecanisme sunt implicate în geneza leziunilor hepatice din alcoolismul cronic:

► Steatoza hepatocelulară apare prin:

- şuntarea catabolismului substanţelor normale şi îndreptarea lor către biosinteza de lipide determinată de generarea de dinucleotid adenin nicotinamidă (NADH) în exces de către cele 2 enzime majore ale metabolismului alcoolului: alcool dehidrogenaza şi acetaldehid dehidrogenaza;

Scanned with OKEN Scanner

- afectarea asamblării şi secreţiei lipoproteinelor şi
- lipoliza din depozitele de grăsime.

► Radicalii liberi, generaţi în cursul oxidării alcoolului în sistemul microsomal, reacţionează cu membranele şi proteinele celulare.

► Alcoolul afectează direct funcţia microtubulară şi mitocondrială şi fluiditatea membranei.

► Acetaldehida (metabolit intermediar major al alcoolului, pe calea producerii de acetat) induce peroxidarea lipidică, cu formarea de acetaldehidă-proteină, ducând la distrugerea citoscheletului şi a membranelor.

► Depunerea de colagen de către celulele stelate perisinusoidale este un răspuns la multe etape convergente.

► Acţiunea celulelor Kupffer cu eliberarea de citokine proinflamatorii, ca factorul de necroză tumorală α (TNF-α), interleukinele 1 şi 6, factorul β de transformare a creşterii.

► Amplificarea citokinelor prin factorul de activare plachetară, un lipid legat de lecitină, eliberat de celulele endoteliale şi celulele Kupffer.

► Influx de neutrofile cu eliberarea enzimelor în parenchim, ca răspuns la citokinele proinflamatorii.

► Alcoolul induce eliberarea de endoteline vasoconstrictoare din endoteliul sinusoidal. Endotelinele determină contracţia celulelor stelate hepatice (similare miofibroblastelor), cu scăderea consecutivă a perfuziei sinusoidale şi hipoxie regională.

Efectul net al acestor modificări este o afecţiune cronică, cu steatoză, hepatită, fibroză progresivă şi tulburări marcate ale perfuziei vasculare.

9.1.4. Hepatopatii metabolice ereditare

Acest grup de afecţiuni hepatice sunt atribuite defectelor ereditare de metabolism şi cuprind: hemocromatoza, boala Wilson şi deficitul de α1-antitripsină. Ele pot fi diagnosticate la copii sau la adulţi.

• Hemocromatoza

Hemocromatoza este caracterizată prin acumularea excesivă de fier în organism. Acesta este în cea mai mare parte depozitat în organele parenchimatoase, ca ficatul şi pancreasul. Deoarece corpul uman nu are o cale majoră de excreţie a fierului, hemocromatoza poate apare fie dintr-un defect genetic ce permite absorbţia excesivă a fierului, fie ca o consecinţă a administrării parenterale a fierului (transfuzii repetate).

Hemocromatoza genetică (denumită şi ereditară, primară sau idiopatică) este o afecţiune transmisă autosomal recesiv. Forma dobândită de hemocromatoză, cu aport în exces de fier cunoscut este denumită hemocromatoză secundară (Tabel 9.4).

Cantitatea totală de fier la adultul normal este de 2-6 g, din care aproximativ 0,5 g este acumulat în ficat, mai ales în hepatocite (98%). În hemocromatoza genetică, acumularea totală a fierului poate depăşi 50 g, din

Scanned with OKEN Scanner

care o treime este prezentă în ficat. Afecţiunea se caracterizează prin următoarele aspecte:

- Cazurile manifeste prezintă: 1) ciroză micronodulară (toţi pacienţii); 2) diabet zaharat (75-80% din pacienţi) şi pigmentarea cutanată (75-80% din pacienţi). Prezenţa acestei triade este cunoscută sub denumirea de „diabet bronzat".
- Acumularea treptată de fier determină apariţia simptoamelor după vârsta de 50-60 de ani.
- Gena hemocromatozei (HEF) este localizată pe braţul scurt al cromozomului 6, în apropierea locului genei HLA (denumită HLA-H).
- Se observă o predominanţă la bărbaţi faţă de femei de 5-7:1 şi apariţia mai precoce a simptoamelor clinice (explicată prin pierderile fiziologice de fier din cursul menstruaţiei, sarcinii, care întârzie acumularea fierului la femei).

Tabel 9.4. Clasificarea hemocromatozei

Tipuri de Hemocromatoză
❖ Hemocromatoza genetică
❖ Hemocromatoza secundară ➢ Supraîncărcarea cu fier parenteral ▪ Transfuzii • Hemodializa pe termen lung • Anemia aplastică • Talasemia • Sindroame mielodisplazice • Leucemii ▪ Injecţii cu fier-dextran ➢ Eritropoieza ineficientă, cu activitate eritroidă mare ▪ β-talosemia ▪ Anemia sideroblastică ▪ Deficienţa de piruvat kinaza ➢ Administrare orală excesivă a fierului ▪ Supraîncărcarea cu fier la Africani (sideroză Bantu) ➢ Atransferinemia congenitală ➢ Hepatopatii cronice ▪ Hepatopatia cronică alcoolică ▪ *Porfiria cutanea tarda*

La populaţia albă din America de Nord s-a observat o frecvenţă a genei de 6%, ceea ce arată că hemocromatoza este cea mai comună afecţiune de metabolism cu caracter genetic.

Modificările morfologice din hemocromatoza genetică sunt caracterizate prin:

1. Depunerea hemosiderinei în următoarele organe: ficat, pancreas, miocard, glanda hipofiză, glanda suprarenală, glanda tiroidă şi paratiroidă, articulaţii şi piele.

Scanned with OKEN Scanner

2. În prima etapă fierul se acumulează în hepatocitele din aria periportală fără alte modificări. Pe măsură ce cantitatea de fier creşte, se constată acumularea hemosiderinei în hepatocitele din zonele 2 şi 3, iar celulele Kupffer conţin cantităţi mici de fier. De asemenea, hemosiderina se acumulează în epiteliul canalelor biliare. Hemosiderina poate fi evidenţiată prin reacţia Perls, când devine albastru închis, ceea ce permite diferenţierea de alţi pigmenţi (lipofuscina şi pigmentul biliar). Septurile fibroase se dezvoltă lent, ducând în final la o ciroză micronodulară, ficatul fiind intens pigmentat în brun.

3. Fibroza pancreatică este difuză şi se asociază cu atrofia parenchimului, iar pancreasul devine intens pigmentat în brun. Hemosiderina se depune atât în celulele acinare, cât şi în celulele insulare, uneori în stroma fibroasă interstiţială.

4. cordul este mărit de volum şi prezintă granule de hemosiderină în fibrele miocardice, ceea ce induce o culoare brună organului. Ulterior apare o fibroză în benzi subţiri interstiţiale.

5. deşi pigmentarea brună cutanată este atribuită depunerii de hemosiderină în macrofagele dermice şi fibroblaste, totuşi pigmentarea apare mai mult din producţia intensă de melanină în epiderm.

- **Boala Wilson**

Boala Wilson este o afecţiune transmisă genetic, autosomal recesiv, marcată de acumularea de cantităţi toxice de cupru, în principal în ficat, creier şi ochi. Normal, 40-60% din cuprul ingerat zilnic (2-5 mg) este absorbit în stomac şi duoden şi transportat la ficat, complexat cu albumine. La nivelul ficatului, cuprul se disociază de albumine, devine liber şi este transferat în hepatocite, unde este incorporat în α2-globulină, pentru a forma ceruloplasmina. Apoi este resecretat în plasmă.

Gena pentru boala Wilson, notată ATP7B, se găseşte pe cromozomul 13 şi codifică o APT-ază care transportă cuprul transmembranar, localizată pe membrana canaliculară a hepatocitului. Majoritatea pacienţilor sunt heterozigoţi cu diferite mutaţii ale genei bolii Wilson pe fiecare din alele. Excreţia biliară deficitară duce la acumularea cuprului în ficat, cu efect toxic.

Diagnosticul biochimic al bolii Wilson este bazat pe scăderea ceruloplasminei serice, creşterea conţinutului de cupru în ficat şi creşterea eliminării urinare a cuprului.

În general, după 5 ani, cuprul nelegat la ceruloplasmină trece în circulaţie, determinând hemoliză şi modificări patologice în creier, cornee, rinichi, os, articulaţii şi paratiroide.

Leziunile hepatice variază ca grad de severitate, de la uşoare, la intense. Steatoza poate fi uşoară, până la moderată, cu nuclei vacuolaţi (glicogen sau apă) şi uneori necroză în focar a hepatocitelor.

Aspectele de hepatită acută pot mima o hepatită virală (prezenţa steatozei poate fi de folos pentru îndepărtarea unei origini virale).

Aspectele de hepatită cronică se aseamănă cu hepatita cronică de etiologie virală, medicamentoasă sau alcoolică. Progresia hepatitei cronice va dezvolta ciroza.

Scanned with OKEN Scanner

Excesul de cupru poate fi demonstrat prin colorații speciale (colorația cu rodamin pentru cupru, colorația cu orceină pentru cupru asociat cu proteinele). Deoarece aspectele histologice nu sunt specifice, diagnosticul se bazează pe demonstrarea conținutului în exces de cupru (250 μg pe gram de substanță uscată).

În creier, activitatea toxică a cuprului afectează ganglionii de la baza creierului, mai ales putamenul (care devine atrofic și chiar poate prezenta o cavitate). Aproape toți bolnavii cu semne neurologice, prezintă leziuni oculare denumite inele *Kayser-Fleischer* (depozite verzi-brune de cupru în membrana Desçemet din limbusul corneei). Afectarea asociată a ficatului și a nucleilor bazali, a determinat desemnarea alternativă a bolii Wilson de **degenerare hepatolenticulară.**

Diagnosticul precoce al bolii este important, deoarece administrarea unei terapii pe termen lung, de îndepărtare a cuprului (D-penicillamină) oprește progresia bolii.

- **Deficiența de α1-antitripsină**

Deficiența de α1-antitripsină este o afecțiune recesiv autosomală, marcată prin cantități serice anormal de scăzute ale acestui inhibitor proteazic major (Pi). Funcția acestei proteine constă în inhibiția proteazelor, mai ales a elastazei eliberate în inflamație. Deficiența determină apariția emfizemului pulmonar, deoarece lipsa acestei proteine permite distrugerea țesutului pulmonar de către enzimele eliberate de neutrofile.

Alfa-1-antitripsina este o glicoproteină plasmatică mică, de 394 amino-acizi, sintetizată predominant de hepatocite. Gena, localizată pe cromozomul 14, este polimorfă și cel puțin 75 de forme de α1-antitripsină au fost identificate și notate în ordine alfabetică, în raport cu migrarea pe gel izoelectric. Cel mai frecvent genotip este PiMM, care apare la 90% dintre persoane. Variantele deficiente (ex. varianta S) determină o reducere în concentrațiile serice ale α1-antitripsinei fără manifestări clinice. Homozigoții cu proteina PiZZ au concentrații serice de α1-antitripsină de 10% din valorile normale. Toate persoanele cu genotipul PiZZ acumulează α1-antitripsină Z în reticulul endoplasmic al hepatocitelor, ceea ce determină apariția de material proteic PAS pozitiv diastazo-rezistent în citoplasmă.

Histopatologic, tardiv, se observă noduli de regenerare constituiți din hepatocite care conțin incluzii globulare eozinofile în citoplasmă.

Ciroza apare după crize de hepatită acută cu colestază, urmate de hepatită cronică. Afecțiunea poate să nu se manifeste până la vârsta adultă. Carcinomul hepatocelular apare la 2-3% din adulții cu genotip PiZZ.

Tratamentul cirozei este numai transplantul hepatic.

9.2. AFECȚIUNILE TRACTULUI BILIAR INTRAHEPATIC

Principalele afecțiuni ale tractului biliar intrahepatic la adult sunt ciroza biliară primară și secundară și colangita sclerozantă primară.

Scanned with OKEN Scanner

9.2.1. Ciroza biliară secundară

Afecțiunile tractului biliar nu pot fi totdeauna divizate strict în cele două tipuri principale, intrahepatice sau extrahepatice, deoarece manifestările leziunilor canalelor biliare extrahepatice se extind secundar în ficat.

Obstrucția prelungită a canalelor biliare extrahepatice determină modificări severe hepatice, denumite ciroză biliară secundară.

Cele mai frecvente cauze de obstrucție la adult sunt: colelitiaza extrahepatică, urmată de neoplasmele maligne ale tractului biliar sau ale capului de pancreas, pancreatita cronică, stricturi determinate de intervenții chirurgicale anterioare.

Cauzele obstructive la copil sunt atrezia căilor biliare, fibroza chistică, chisturi ale coledocului etc. Aspectele morfologice inițiale sunt de colestază care determină secundar reacții inflamatorii, cu fibroză periportală și formarea de noduli de regenerare cu apariția cirozei biliare secundare.

Obstrucția subtotală a căilor biliare poate favoriza infecții bacteriene secundare (cu enterococi și bacili coliformi) cu apariția colangitei ascendente care va agrava leziunile inflamatorii intrahepatice.

În stadiul final al obstrucției biliare, ficatul prezintă o colorație galben verzuie, asociată cu sindrom icteric marcat al resturilor țesuturilor și lichidelor din organism. Ficatul e ferm, cu un aspect fin granular.

Histologic, ficatul prezintă septuri fibroase care disecă neregulat parenchimul hepatic. La interfața între parenchim și septuri apare o proliferare intensă a ductelor biliare mici și edem. În parenchim se observă colestază cu trombi biliari. În septurile conjunctive se observă canale biliare mici și mari, pline cu trombi biliari. În caz de colangită ascendentă, se observă infiltrat cu neutrofile. Se pot produce complicații ca abcesele colangitice sau extensia la vena portă, cu abcese pileflebitice. În nodulii de regenerare se observă aspecte reduse de colestază.

9.2.2. Ciroza biliară primară

Ciroza biliară primară este o boală autoimună care se manifestă prin distrucția mediată imunologic a canalelor biliare portale.

Pacienții afectați sunt în 80% din cazuri, femei de 40 ani. Peste 90% din cazuri prezintă anticorpi antimitocondriali nespecifici de organ. Puncția biopsie hepatică la un pacient cu anticorpi antimitocondriali pozitivi este recomandată pentru a confirma diagnosticul și a evalua stadiul bolii. La bolnavii cu titruri mai mici sau la care anticorpii antimitocondriali sunt absenți, biopsia hepatică poate preciza diagnosticul.

Histopatologic, inițial, se constată leziuni inflamatorii și distructive ale canalelor biliare portale, aspect denumit **colangită distructivă nesupurată.** Această distrucție a canalelor biliare portale este mediată imun și reprezintă debutul afecțiunii. Infiltratul inflamator portal este constituit din limfocite și plasmocite care penetrează membrana bazală a epiteliului canalelor biliare, cu distrugerea celulelor epiteliale. Limfocitele par să fie efectorii primari ai

Scanned with OKEN Scanner

leziunii. Foliculii limfoizi bine formaţi, chiar cu centrii germinativi, se dispun în jurul canalelor biliare degenerate. De asemenea, se pot observa granuloame epitelioide în spaţiile porte adiacente sau în jurul canalelor biliare (leziune ductală floridă). În timp, distrucţia canalelor biliare determină leziuni hepatice progresive, cu proliferarea canalelor biliare mici la nivelul interfeţei, cu inflamaţie şi necroza hepatocitelor din aria periportală. În parenchim, apar leziuni de colestază generalizată. De asemenea, apare fibroza, care se extinde din spaţiile porte cu producerea de septuri şi punţi porto-portale, regenerare nodulară şi dezvoltarea cirozei biliare micronodulare.

În acest stadiu, ficatul este normal ca dimensiuni, de culoare verde, cu capsula netedă, iar pe secţiune cu aspect microgranulat. În stadiile finale, ficatul scade în volum şi prezintă un aspect ce nu poate fi diferenţiat de alte tipuri de ciroză.

9.2.3. Colangita sclerozantă primară

Colangita sclerozantă primară este o afecţiune idiopatică care poate apare izolat sau în asociere cu alte boli, mai ales cu colita cronică ulcerată (mai rar boala Crohn sau fibroza retroperitoneală).

Histologic, este o colangită fibroasă a canalelor biliare, cu un infiltrat limfocitar, cu atrofia progresivă a epiteliului canalelor, cu fibroză lamelară în jurul canalelor (aspect de bulb de ceapă), urmată de dispariţia lor. În locul canalului rămâne un mic nodul fibros. Între ariile de strictură progresivă, canalele biliare devin dilatate şi inflamate.

Pe măsură ce boala progresează, ficatul devine intens colestatic, iar stadiul final este ciroza biliară, similară celorlalte afecţiuni prezentate.

Ca şi în ciroza biliară primară, tratamentul este transplantul hepatic.

9.3. CIROZA HEPATICĂ

Ciroza reprezintă stadiul final al multor hepatopatii cronice şi este una din primele 10 cauze de deces din lume. Ciroza este definită ca un proces cronic, ireversibil, caracterizat prin noduli de regenerare înconjuraţi de ţesut conjunctiv fibros, cu înlocuirea completă a structurii normale a ficatului.

Etiologia cirozei variază atât din punct de vedere geografic, cât şi social. Tabel 9.5. arată frecvenţa categoriilor etiologice de ciroză din ţările vest-europene şi nord-americane (Cotran şi col., 1999).

Tipurile rare de ciroză sunt reprezentate de : 1) ciroza la copiii cu intoleranţă la galactoză (galactozemie); 2) ciroza indusă medicamentos şi 3) sifilisul congenital. O scleroză severă (numită „ciroză cardiacă") poate apare în insuficienţa cronică a cordului drept. După excluderea tuturor categoriilor de ciroze cu cauză cunoscută, rămâne un număr suficient de mare de cazuri ce ar putea fi încadrate în aşa-numita **ciroză criptogenetică**.

Macroscopic, ficatul cirotic poate să prezinte dimensiuni normale, este mărit de volum (hepatomegalie) sau micşorat (atrofic), cu suprafaţa externă

Scanned with OKEN Scanner

boselată. Pe secțiune, parenchimul este înlocuit de noduli de regenerare separați prin benzi de fibroză.

Tabel 9.5. Clasificarea etiologică a cirozei

Tipul de ciroză	Procentaj
• Ciroză alcoolică	60-70%
• Ciroză postenpatitică virală	10%
• Ciroză biliară primară şi secundară	5-10%
• Ciroză din hemocromatoza primară	5%
• Boala Wislon	Rară
• Deficiența de α1-antitripsină	Rară
• Ciroza criptogenetică	10-15%

Histologic, nodulii de regenerare sunt separați prin benzi de colagen, corespunzând aspectului macroscopic. În general, nodulii de regenerare nu mai prezintă venă centrolobulară şi nici nu se pot identifica spațiile porte. Plăcile de hepatocite sunt mai groase de două hepatocite. Benzile de fibroză conțin canale biliare, capilare, ramuri din vena portă şi infiltrat inflamator predominant limfocitar. Un aspect important al evoluției cirozei este prezența sau absența leziunilor de hepatită de interfață între nodulii de regenerare şi infiltratele inflamatorii.

De aceea, putem aprecia că o ciroză este în evoluție, atunci când leziunile de hepatită de interfață sunt prezente sau că este stabilizată, neevolutivă, atunci când hepatita de interfață este absentă.

Deformarea arhitecturii vasculare conduce la necroze ischemice ale unor noduli de regenerare (ceea ce întreține remanierea parenchimului în ciroză) şi la apariția hipertensiunii portale.

Hipertensiunea portală

Hipertensiunea portală este un sindrom determinat de mai multe cauze care pot fi grupate în trei categorii: cauze prehepatice, intrahepatice şi posthepatice. Cauza dominantă intrahepatică, este ciroza.

Hipertensiunea portală din ciroză apare prin rezistența mare la fluxul sanguin portal la nivelul sinusoidelor, determinată de compresiunea venei centrolobulare prin fibroză, cu expansiunea nodulilor parenchimatoşi. Anastomozele între sistemele arteriale şi portale din benzile de fibroză contribuie de asemenea la hipertensiunea portală, prin impunerea presiunii arteriale sistemului venos portal (normal, cu presiune joasă).

Consecințele hipertensiunii portale sunt ascita, formarea şunturilor venoase porto-sistemice, splenomegalia congestivă, encefalopatia hepatică şi sindromul hepato-renal.

Scanned with OKEN Scanner

9.4. TUMORI ŞI LEZIUNI PSEUDOTUMORALE HEPATICE

Leziunile pseudotumorale hepatice sunt reprezentate de două forme de hiperplazii, care apar în ficatul fără leziuni de ciroză:

- hiperplazia nodulară în focar;
- hiperplazia nodulară regenerativă.

9.4.1. Tumori benigne epiteliale

• **Adenomul hepatocelular** este o tumoră benignă rară, formată din hepatocite. Apare la femei tinere sub tratament cu anticoncepționale orale. Întreruperea administrării poate conduce la regresia tumorii.

Macroscopic, este o tumoră nodulară, bine delimitată, cu dimensiuni de până la 30 cm, de culoare galbenă deschis şi frecvent colorată prin pigment biliar. Adenomul este localizat în parenchimul hepatic, deseori subcapsular.

Histopatologic, este alcătuit din mase şi cordoane de celule care se aseamănă cu hepatocitele normale, dar prezintă frecvent steatoză.

9.4.2. Carcinomul hepatic primar

Carcinomul hepatic primar este o tumoră malignă rară în țările vest-europene şi în America de Nord (0,5 - 2% din toate tumorile maligne), dar este frecventă în Africa şi Asia de sud-est (20 - 40% din cancere). Majoritatea carcinoamelor sunt de tip hepatocelular (75%), mai rar putând fi de tip colangiocelular sau mixt (hepato-colangiocelular).

Hepatoblastomul este o tumoră agresivă care apare la copii.

O altă tumoră rară este angiosarcomul hepatic primar (asociat cu expunerea la policlorura de vinil, thorotrast sau arsenic).

Carcinomul hepatic afectează preponderent bărbații (raportul bărbați / femei fiind de 3:1 în zonele geografice cu incidență joasă şi de 8:1 în cele cu incidență ridicată).

► **Carcinomul hepatocelular** se asociază cu infecția cu virus hepatitic B, alcoolismul cronic şi alte leziuni hepatice cronice.

Macroscopic, poate avea aspect nodular, unifocal, poate fi difuz infiltrativ sau multinodular (cel dezvoltat pe ciroză preexistentă). Nodulii tumorali sunt diferiți de nodulii de regenerare din ciroză prin dimensiunile mai mari, culoarea alb-slăninoasă şi ariile de necroză şi hemoragie. Tumorile masive, difuze, infiltrează întreg ficatul.

Indiferent de tipul macroscopic, se produce invazia şi dezvoltarea în vasele sanguine. Acest aspect explică producerea metastazelor intrahepatice. Creşterea tumorii în vena portă va determina obstrucția acesteia. Dezvoltarea în venele suprahepatice se poate extinde la vena cavă inferioară şi chiar atriul drept.

Histologic, carcinomul hepatocelular prezintă trei grade de diferențiere:

Scanned with OKEN Scanner

- Bine diferențiat, constituit din celule neoplazice asemănătoare hepatocitelor, dispuse în cordoane sau cuiburi mici. Celulele produc pigment biliar, vizibil în citoplasmă sau sub formă de trombi biliari în pseudocanaliculii dintre ele. În citoplasma celulelor tumorale se pot evidenția acumulări de lipide (steatoză) și glicogen sau incluzii hialine acidofile asemănătoare corpilor Mallory. Stroma tumorală este redusă, motiv pentru care consistența este moale.

- Puțin diferențiat, format din cordoane mari de celule tumorale, fără secreție de bilă.

- Nediferențiat (anaplazic), cu celule multinucleate gigante.

O formă particulară de carcinom hepatocelular este carcinomul fibrolamelar, care apare în special la persoane tinere (20 - 40 ani), neasociat cu ciroză sau alți factori de risc. Acesta are un prognostic mai bun. Macroscopic are aspect de nodul fibros, de consistență fermă. Histologic este alcătuit din celule poligonale bine diferențiate, care cresc în cuiburi sau cordoane, separate prin lamele paralele de fascicule dense de colagen.

► Colangiocarcinomul se aseamănă cu un adenocarcinom bine diferențiat, dezvoltat într-o stromă fibroasă abundentă (reacție desmoplazică). Are origine în epiteliul canalelor biliare mici intrahepatice sau al canalelor principale de la nivelul hilului. Histologic este de două tipuri:

- adenocarcinom cu structură tubulo-acinară;
- adenocarcinom mucosecretant cu stromă densă.

Colangiocarcinomul se dezvoltă rar pe ciroză hepatică.

Evoluție

Carcinomul hepatic primar invadează vasele sanguine intrahepatice, cu afectare masivă a ficatului, ceea ce determină insuficiență hepatică și deces, deseori înainte de a se produce metastaze extrahepatice. Metastazele se produc în ganglionii limfatici regionali, pulmon, os, glande suprarenale, etc.

Acest carcinom se poate însoți de sindroame paraneoplazice:

- sindrom hipoglicemic, explicat pe de o parte prin substratul energetic consumat de tumoră și pe de altă parte prin acumularea glicogenului în celulele tumorale;
- eritrocitoză care este stimulată de erotropoietina produsă de celulele tumorale.

Un test biochimic util pentru diagnostic și pentru monitorizarea terapeutică, este determinarea α-feto-proteinei. La adultul normal, α-feto-proteina are valori serice foarte scăzute (< 40 ng/ml). Acest marker poate avea valori crescute în:

- unele tumori ale gonadelor (ex. tumora sacului yolk);
- leziuni ale hepatocitelor (hepatită, ciroză);
- unele cazuri de carcinom hepatocelular.

Valori serice de peste 500 ng/ml susțin diagnosticul de carcinom. Această asociere este identificată în 80% din cazurile de carcinom hepatocelular din Africa de sud și Asia de sud-est, dar numai în 40 - 50% în țările vest europene.

Colangicarcinomul nu se asociază cu producere de α-feto-proteină.

Scanned with OKEN Scanner

Complicații și cauze de deces

Prognosticul este sever. Decesul se poate produce într-un interval de 6 luni de la diagnostic, prin: ruptura varicelor esofagiene sau gastro-intestinale și hemoragie, caşexie, insuficiență hepatică și comă, ruptura tumorii cu hemoragie fatală.

Etiopatogenie

S-a stabilit că infecția cu virus hepatitic B, expunerea la afla-toxină și variația genetică acționează sinergic în unele regiuni geografice unde riscul de carcinom hepatocelular este înalt. Ciroza este și ea un factor de risc major. Infecția cu virus hepatitic C, ciroza alcoolică, hemocromatoza primară și tirozinemia ereditară constituie variate afecțiuni în care cicluri repetate de moarte și regenerare celulară determină acumulări de mutații în cursul diviziunilor celulare care pot conduce la transformarea neoplazică a hepatocitelor.

9.4.3. Cancerul hepatic secundar

Metastazele hepatice sunt mai frecvente decât carcinomul primar. Majoritatea tumorilor maligne pot metastaza în ficat: cancerul de glandă mamară, pulmonar, gastric, de colon, melanomul malign, leucemiile, limfoamele.

Macroscopic, se prezintă ca noduli multipli care pot ocupa mai mult de 80% din parenchimul hepatic. Clinic, pacienții vor avea hepatomegalie neregulată.

9.5. PATOLOGIA CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

9.5.1. Anomalii congenitale

Anomaliile congenitale ale căilor biliare pot fi diagnosticate prin diferite metode: ultrasonografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică.

Agenezia veziculei biliare semnifică lipsa de formare a acesteia. Duplicarea veziculei biliare poate să se asocieze cu canal cistic comun sau cu două canale. Prezența unui sept longitudinal sau transvers determină vezicula bilobată. La 5-10 din populație pot apare localizări aberante ale veziculei, cea mai frecventă fiind includerea în parenchimul hepatic. Cea mai frecventă anomalie este fundusul plicaturat (așa numita „bonetă frigiană").

9.5.2. Colelitiaza

Colelitiaza afectează 10-20% din populația adultă a țărilor dezvoltate, fiind una dintre cele mai frecvente afecțiuni. În țările vest-europene, 80% din calculi sunt calculi de colesterol. Restul calculilor sunt alcătuiți din săruri de bilirubină cu calciu și sunt denumiți calculi pigmentari.

Scanned with OKEN Scanner

Calculii de colesterol

Colesterolul devine solubil în bilă prin agregarea cu săruri biliare solubile în apă şi cu lecitine insolubile, ambele acţionând ca detergenţi. Când concentraţiile colesterolului depăşesc capacitatea de solubilizare a bilei (suprasaturaţie), el va cristaliza sub formă de monohidrat de colesterol solid.

Calculii de colesterol apar exclusiv în vezicula biliară. Macroscopic, sunt rotund-ovalari, coloraţi galben deschis, iar pe secţiune au un aspect radiar. Când calculii sunt micşti (colesterol la care se adaugă carbonaţi şi fosfaţi de calciu, bilirubină), au pe secţiune un aspect laminat şi sunt coloraţi variat, de la gri-albicios, până la negru.

Când sunt unici, calculii au dimensiuni mai mari (peste 2-3 cm), sunt ovali, cu suprafaţa externă netedă. Calculii multipli sunt mai mici, faţetaţi.

Calculii colesterolici puri sunt radiotransparenţi. Când conţin 10-20% carbonat de calciu, devin radioopaci.

Calculii pigmentari

Calculii pigmentari sunt alcătuiţi dintr-un amestec de săruri de bilirubină neconjugată şi săruri anorganice de calciu. Bilirubina neconjugată este, în mod normal, un component minor al bilei, dar concentraţia ei creşte în infecţiile căilor biliare, când β-glucuronidazele bacteriene hidrolizează bilirubin-glucuronizii. Astfel, infecţiile căilor biliare se constituie într-un factor favorizant pentru formarea calculilor pigmentari. Un alt factor favorizant este hemoliza, când se produc cantităţi mari de bilirubină conjugată, care, chiar într-un arbore biliar normal, nu poate fi deconjugată.

Calculii pigmentari sunt negri sau bruni. Calculii negri sunt formaţi din polimeri oxidaţi de săruri de calciu cu bilirubină neconjugată şi cantităţi mici de carbonat de calciu, fosfat de calciu, glicoproteine mucinoase şi cristale de monohidrat de colesterol. Calculii negri sunt multipli, nu depăşesc 1,5 mm diametru şi sunt radioopaci (conţin 50 - 70% săruri de calciu). Calculii bruni conţin săruri de bilirubină neconjugată, glicoproteină mucinoasă, o fracţiune de colesterol, palmitat şi stearat de calciu. Macroscopic, au aspect laminat, au o consistenţă moale, grăsoasă (ca de săpun) şi sunt radiotransparenţi.

În orice tip de calcul, glicoproteinele mucinoase constituie schela şi elementul de sudură pentru compuşii de calciu.

În 70 - 80% din cazuri, colelitiaza evoluează fără o simptomatologie caracteristică, de colică biliară.

Complicaţii

- colecistită;
- empiem vezicular;
- colangită;
- icter obstructiv;
- perforaţie;
- pancreatită.
- un calcul de dimensiuni mari poate eroda direct ansa adiacentă a intestinului subţire şi pătrunzând în lumen să producă obstrucţie intestinală (ileus prin calcul biliar);

Scanned with OKEN Scanner

- obstrucția cisticului, neasociată cu fenomene inflamatorii, poate conduce la rezorbția pigmenților biliari, bila devenind cu aspect mucinos, clară; această complicație este denumită hidrops vezicular sau mucocel;
- complicația cea mai severă este carcinomul veziculei biliare.

9.5.3. Colesteroloza

Colesteroloza este o leziune independentă, care nu se corelează cu prezența calculilor. Hipersecreția excesivă de colesterol de către ficat va favoriza acumularea esterilor de colesterol în corionul veziculei biliare, cu fagocitarea sa și apariția unor agregate de macrofage cu citoplasma spumoasă (celule xantice). Macroscopic, mucoasa prezintă proeminențe mici , de culoare galbenă (akene), care contrastează cu fondul roșu – aspect denumit, prin comparație, „veziculă fragă".

9.5.4. Colecistita

Inflamația veziculei biliare poate fi acută, cronică sau în pusee acute suprapuse pe o inflamație cronică. În marea majoritate a cazurilor se asociază cu colelitiaza.

► **Colecistita acută**

Colecistita acută poate fi calculoasă sau acalculoasă.

Colecistita acută calculoasă se produce, în 90% din cazuri, prin obstrucția cisticului printr-un calcul, impunând colecistectomie de urgență.

Colecistita acută acalculoasă este mult mai rară, putând apare în următoarele situații: post partum, stări post-operatorii, arsuri sau traumatisme severe, stări septicemice, insuficiențe organice multisistemice.

Macroscopic, în forma calculoasă, vezicula este mărită de volum, în tensiune, intens congestivă sau cu o culoare violacee, uneori chiar negru-verzuie (datorită hemoragiilor din subseroasă). Frecvent, seroasa este acoperită de depozite cenușii de fibrină, iar în cazurile severe, de exudat purulent. În majoritatea cazurilor, un calcul obstrucționează gâtul veziculei sau cisticul. Vezicula este plină cu bilă tulbure, care poate conține fibrină și exudat purulent (când conținutul este franc purulent, leziunea este denumită empiem vezicular). În cazurile ușoare, peretele veziculei biliare este îngroșat, edematos, congestionat. În cazurile severe, peretele este negru-verzui, necrozat, cu zone de perforație (colecistită gangrenoasă).

Între forma calculoasă și cea necalculoasă nu există diferențe morfologice. În rare cazuri, infecția primară cu *Salmonela typhi* sau stafilococi, poate produce o **colecistită acută acalculoasă**. Colecistita emfizematoasă acută este determinată de microorganismele care produc gaz, în special clostridii și coliformi, la pacienți diabetici.

Complicațiile colecistitei acute calculoase pot fi reprezentate de icterul mecanic (prin migrarea calculilor în canalul coledoc), perforarea veziculei biliare cu peritonită, colangită, abcese hepatice, pancreatită, ciroză biliară secundară.

Scanned with OKEN Scanner

► **Colecistita cronică**

Colecistita cronică poate fi sechela crizelor repetate de colecistită acută sau are caracter cronic de la început. În marea majoritate a cazurilor se asociază cu calculi biliari, foarte rar fiind acalculoasă.

Macroscopic, colecistul poate fi mărit de volum, cu lumenul plin de calculi. Peretele este îngroşat (hipertrofiat) şi ferm, uneori cu calcificări (vezicula de porţelan). Microscopic, se observă aplatizarea vililor, cu epiteliul intact sau ulcerat şi infiltrat inflamator cu limfocite, plasmocite, eozinofile. Stratul muscular este hipertrofiat, iar fibroza se dispune în jurul fibrelor musculare şi în stratul subseros.

O altă formă de colecistită cronică se caracterizează prin colecist mic, atrofic, cu pereţi subţiri care sunt de obicei mulaţi pe un calcul solitar. Mucoasa este aplatizată, bila este absentă. Uneori este clară, cu formarea unui mucocel (hidrops vezicular). Microscopic se observă atrofia vililor, infiltratul inflamator mononuclear şi fibroza extinsă în toată grosimea peretelui, cu atrofia stratului muscular.

Efecte

- capacitatea absorbtivă a veziculei biliare este mult redusă; bila nu este concentrată şi nu se poate efectua examinarea colecistului prin administrarea de substanţe radio-opace;
- crize repetate de colecistită acută;
- formare în continuare de calculi biliari după exacerbarea inflamaţiei;

Complicaţii

- obstrucţia cisticului favorizează puseele de colecistită acută, iar în absenţa inflamaţiei, conduce la hidrops vezicular;
- obstrucţia canalului coledoc prin calcul, poate fi urmată de icter mecanic şi mai rar, de ciroză biliară secundară sau de infecţie ascendentă cu producerea colangitei;
- producere de fistule, de exemplu, pătrunderea în intestin şi obstrucţie consecutivă (ileus).

9.5.5. Carcinomul veziculei biliare şi al căilor biliare extrahepatice

• **Carcinomul de veziculă biliară** este rar, iar cel de coledoc este foarte rar. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbaţii (raport de 2 – 4 / 1), în special după vârsta de 70 de ani. Deseori, carcinomul colecistic apare pe un fond de colecistită cronică calculoasă.

Macroscopic, se poate prezenta sub formă infiltrativă sau vegetantă.

► Carcinomul infiltrativ este mai frecvent şi apare ca o arie slab definită de îngroşare difuză şi indurare care poate avea câţiva centimetri sau poate interesa tot peretele. Uneori se poate produce o ulcerare profundă are poate determina perforarea peretelui sau formarea unei fistule într-un organ adiacent. Consistenţa acestor tumori este în general dură, deoarece prezintă o reacţie desmoplazică intensă (carcinom schiros).

Scanned with OKEN Scanner

► Carcinomul vegetant se dezvoltă în lumen, ca o masă conopidiformă, neregulată; la bază se produce şi invazia peretelui subiacent. Tumora poate prezenta arii de necroză, cu ulceraţii şi hemoragii.

Localizările cele mai frecvente sunt fundusul şi gâtul veziculei (în 20% din cazuri sunt afectaţi pereţii laterali).

Histologic, majoritatea carcinoamelor veziculei biliare, sunt adenocarcinoame. Pot avea aspect papilar, iar cele infiltrative sunt puţin diferenţiate, până la nediferenţiate. Aproximativ 5% prezintă şi diferenţiere scuamoasă (carcinom adenoscuamos). Foarte rar, tumorile pot fi de tip carcinoid.

Evoluţie

În general, aceste tumori sunt diagnosticate după ce invadează ficatul sau se extind în canalul cistic şi canalele biliare comune, producând icter mecanic.

Pe cale limfatică, determină metastaze în ganglionii limfatici din hilul ficatului. Pot determina însămânţări secundare la nivelul peritoneului, pulmonului şi tractului gastro-intestinal.

• Carcinomul căilor biliare extrahepatice

Carcinoamele căilor biliare extrahepatice sunt rare şi pot fi localizate oriunde pe traiectul acestora, până la ampula ui Vater.

Datorită producerii unei obstrucţii parţiale sau complete, se instalează foarte rapid icterul (deşi în momentul diagnosticului, tumorile sunt de dimensiuni mici).

Macroscopic, majoritatea tumorilor apare ca noduli mici, cenuşii, fermi, situaţi în grosimea pereţilor canalului biliar. Unele tumori pot avea aspect infiltrativ difuz, iar altele se prezintă ca leziuni papilare sau polipoide.

Histologic, majoritatea sunt adenocarcinoame, cu sau fără producere de mucus. Stroma este abundentă, fibroasă.

Tumorile care apar la confluenţa canalelor hepatice drept şi stâng, în hilul hepatic, poartă denumirea de tumori Klatskin.

Tumorile periampulare reprezintă un subgrup de tumori care se localizează în imediata vecinătate a ampulei lui Vater şi care cuprind şi carcinoame pancreatice sau adenoame ale mucoasei duodenale.

Carcinoamele canalelor biliare extrahepatice se caracterizează printr-o evoluţie lentă, cu metastaze distale rare. Sunt tumori cu aspect sclerozant. Deşi sunt de dimensiuni mici, majoritatea nu sunt rezecabile chirurgical în momentul diagnosticului. Timpul mediu de supravieţuire variază între 6 – 18 luni.

9.6. PATOLOGIA PANCREASULUI

9.6.1. Anomalii congenitale

În general, anomaliile congenitale ale pancreasului, cu unele excepţii, au o importanţă clinică scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

- **Agenezia pancreasului** se asociază cu alte malformaţii severe care sunt incompatibile cu viaţa.
- **Pancreasul divizat** apare când cei doi muguri pancreatici, dorsal şi ventral, nu fuzează, rămânând două structuri separate. Fuziunea incompletă predispune la pancreatita recidivantă.
- **Pancreasul inelar** se dezvoltă când capul pancreasului înconjoară duodenul ca un inel, determinând obstrucţie duodenală subtotală.
- **Pancreasul ectopic** se poate observa în 20% din examinările post-mortem de rutină. Localizările frecvente sunt stomacul, duodenul şi, mai rar, jejunul, diverticulul Meckel şi ileonul. Pancreasul ectopic este alcătuit atât din acini, cât şi din insulele Langerhans, cu structură histologică normală.

9.6.2. Pancreatita

Pancreatita este inflamaţia care afectează acinii pancreatici. **Pancreatita acută** poate fi uşoară, autolimitată sau severă, denumită **pancreatita acută hemoragică**.

Pancreatita cronică este un proces inflamator continuu sau recidivant, care determină leziuni morfologice ireversibile, cu afectarea permanentă a funcţiilor pancreatice.

- **Pancreatita acută**

Pancreatita acută este caracterizată printr-un debut acut, cu dureri abdominale intense, determinate de necroza enzimatică asociată cu inflamaţia pancreasului.

Afecţiune relativ frecventă în ţările vest-europene, în 80% din cazuri se asociază cu două circumstanţe: colelitiaza şi alcoolismul cronic.

Calculii biliari sunt prezenţi în 35-60% din cazurile de pancreatită, dar numai aproximativ 5% din cazurile de colelitiază, se complică cu pancreatită. Proporţia de cazuri de pancreatită acută determinată de alcoolism variază de la 65% în Statele Unite, la 20% în Suedia şi la 5% sau mai puţin în Marea Britanie şi în partea de sud a Franţei. Raportul bărbaţi : femei este de 1:3 în colelitiază şi 6:1 în alcoolismul cronic.

Alte cauze, mai puţin frecvente, ar putea fi următoarele:
- infecţii virale (virusul urlian, *coxsackie*) şi *mycoplasma pneumonie*;
- medicamente care cresc valorile amilazei serice;
- ischemia acută indusă de tromboză vasculară, embolie, vasculită (poliartrita nodoasă, lupus eritematos sistemic, purpura Henoch-Schönlein).

Morfologia pancreatitei acute este în legătură directă cu acţiunea enzimelor pancreatice eliberate în parenchim:
- distrucţia proteolitică prin acţiunea tripsinei activate, cu formarea de arii cenuşii în pancreas;
- distrucţia vaselor sanguine prin acţiunea elastazei, cu apariţia hemoragiilor interstiţiale;
- necroza ţesutului adipos prin acţiunea enzimelor lipolitice;
- hiperpermeabilitatea microvascularizaţiei, cu formarea exudatului;

Scanned with OKEN Scanner

- apariția unei reacții inflamatorii acute.

Aceste modificări sunt corelate cu durata și severitatea procesului:

- **forma ușoară** (pancreatita interstițială acută) prezintă histologic un edem interstițial cu focare de liponecroză în parenchim și peripancreatic. Adipocitele, sub acțiunea lipazei activate, eliberează trigliceridele care se scindează în glicerol și acizi grași. Glicerolul se resoarbe, iar acizii grași se combină cu calciu pentru a forma săpunuri insolubile, care precipită *in situ* (citosteatonecroză). Leziunile de citosteatonecroză sunt marcate, macroscopic, prin pete de culoare albă, similare petelor de ceară albă. Microscopic, se observă spații rotunde, care marchează locul adipocitelor, acoperite cu un „văl" de culoare violacee (sărurile de calciu precipitate);
- **forma severă** (pancreatita necrotică acută) se prezintă cu arii de necroză a acinilor, ductelor și insulelor Langerhans, asociate sau nu cu leziuni hemoragice. Macroscopic, parenchimul prezintă arii cenușii amestecate cu arii hemoragice violacee și cu focare albicioase de citosteatonecroză. Focarele de necroză a țesutului adipos pot fi observate și în alte localizări: marele epiplon, mezenter și chiar în afara cavității abdominale (ex. hipoderm). În majoritatea cazurilor, cavitatea peritoneală conține un lichid tulbure, brun, seros, cu globule de lipide la suprafață.

Mecanismele prin care se produc leziunile pancreatice sub acțiunea enzimelor activate, sunt în relație cu:

a) **Obstrucția canalului pancreatic**

Indiferent dacă este obturat coledocul sau canalul pancreatic (cum se întâmplă în colelitiază, obstrucția ampulei, alcoolism, concrețiuni ductale), crește presiunea intrapancreatică și este favorizată acumularea lichidului interstițial bogat în enzime. În aceste condiții, lipaza, deja activă, acționează asupra țesutului adipos, iar leucocitele tisulare rezidente sunt stimulate pentru a elibera citokine proinflamatorii, promovând formarea edemului interstițial prin hiperpermeabilitatea microvascularizației. Edemul interstițial compromite fluxul sanguin local, cu apariția leziunilor ischemice la nivelul acinilor.

b) **Leziuni primare ale celulelor acinoase**

Afectarea directă a celulelor acinoase de către virusuri, medicamente, traumatisme directe și prin ischemia din șoc, este urmată de apariția pancreatitei acute.

c) **Transportul intracelular defectuos al proenzimelor în celulele acinoase**

Normal, enzimele digestive și hidrolazele lizozomale sunt transportate pe căi separate. Când celulele acinoase sunt lezate, enzimele pancreatice sunt eliberate în compartimentul intracelular (care conține hidrolazele lizozomale), permițând activarea proenzimelor, ruperea lizozomilor și eliberarea enzimelor activate.

Complicațiile și sechelele pancreatitei acute

- Insuficiența sistemică a organelor, cu instalarea șocului, a sindromului de distresă respiratorie la adult, insuficiență renală acută.

Scanned with OKEN Scanner

- Coagulare intravasculară diseminată.

Bolnavii care supraviețuiesc, pot prezenta următoarele sechele:

- Abces pancreatic steril (la 40%-70% din pacienții cu pancreatită necrotică acută, resturile necrotice se pot suprainfecta).
- Pseudochist pancreatic.

• **Pancreatită cronică**

Pancreatită cronică este o boală caracterizată prin crize repetate de inflamație pancreatică ușoară sau moderată, cu pierderea continuă a parenchimului și înlocuirea lui cu țesut fibros.

Această afecțiune apare mai frecvent la bărbați, în alcoolism cronic și se poate asocia cu hipocalcemia și hipolipoproteinemia. De asemenea, malformațiile (ca pancreasul divizat) sau formele rare ca pancreatita tropicală nealcoolică și pancreatita ereditară familială, pot fi asociate cu aspecte de pancreatită cronică.

Morfologic, pancreasul este micșorat de volum, cu fibroză distribuită neregulat în parenchim, cu reducerea numerică și dimensională a acinilor și aspecte de obstrucție a canalelor pancreatice de toate dimensiunile. Insulele Langerhans sunt relativ neafectate.

Leziunile pot avea o distribuție lobulară, cu afectarea unor porțiuni sau pot afecta întregul pancreas. Canalele interlobulare și intralobulare sunt dilatate și conțin mase proteice în lumen. Epiteliul canalelor poate fi atrofiat, hiperplazic sau să prezinte metaplazie scuamoasă asociată cu concrețiuni. În jurul lobulilor și canalelor se constată fibroză și infiltrate inflamatorii cronice limfocitare. Insulele Langerhans restante devin incluse în țesut scleros prin dispariția acinilor corespunzători. Frecvent, se observă pseudochisturi care nu prezintă un perete acoperit de epiteliu, ci un perete fibros infiltrat cu limfocite.

Complicații

Formarea pseudochisturilor poate apare la 10% din bolnavii cu pancreatită cronică. Distrugerea parenchimului pancreatic este însoțită de insuficiență enzimatică digestivă, cu sindrom de malabsorbție, dar și de instalarea unui diabet zaharat.

9.6.3. Tumorile pancreasului

Tumorile pancreatice pot fi benigne (chistadenoame) sau maligne (carcinomul de pancreas).

• **Tumorile chistice**

Tumorile chistice apar la femeile în vârstă și reprezintă 5% din toate neoplasmele pancreatice.

Se localizează în special în corp sau coadă, ca mase nedureroase, cu dezvoltare lentă. Tumorile chistice pot fi chistadenoame mucoase sau adenoame microchistice cu evoluția benignă. Aceste tumori trebuie să fie diferențiate de corespondentele maligne (chistadenocarcinom papilar).

Scanned with OKEN Scanner

• **Carcinomul de pancreas**

Carcinomul de pancreas reprezintă a V-a cauză de deces prin cancer în Statele Unite, fiind precedat de cancerele pulmonare, colice, de glandă mamară şi glandă prostată.

Localizare

Aproximativ 60% din carcinoamele de pancreas se localizează la nivelul capului organului, 15% în corp, 5% în coadă şi 20% afectează difuz întreaga glandă.

Corelaţii clinico-patologice

Macroscopic, carcinomul de pancreas apare ca o masă albă, cu producere de mucus şi de consistenţă dură, datorită stromei fibroase abundente.

Tumora, localizată la nivelul capului pancreasului, invadează regiunea ampulară, cu obstrucţia canalului biliar, cu distensia căilor biliare extrahepatice şi icter obstructiv (50% din pacienţi).

Prin contrast, carcinoamele localizate la nivelul corpului şi cozii nu afectează căile biliare, de aceea progresează continuu, astfel că diagnosticul se precizează atunci când tumora invadează structurile vecine sau disemineză la distanţă.

Carcinomul de pancreas se dezvoltă în spaţiul retroperitoneal, înglobează nervii şi poate să invadeze splina, coloana vertebrală, glandele suprarenale, stomacul şi colonul transvers.

Diseminarea pe căile limfatice determină metastaze în ganglionii limfatici peripancreatici, gastrici, mezenterici, epiploici şi din hilul hepatic. De asemenea, dă metastaze hematogene în ficat, pulmon şi os.

Histopatologic, nu există diferenţe între carcinoamele din cele trei localizări, ele având aspect de adenocarcinom moderat sau slab diferenţiat, cu formarea de structuri tubulare abortive şi mase celulare neoplazice, cu dispoziţie difuză, agresivă. Frecvent, adenocarcinomul de pancreas formează o stromă fibroasă abundentă.

Alte tipuri histologice sunt carcinomul adenoscuamos şi carcinomul nediferenţiat, anaplazic (cu celule gigante sau sarcomatoide).

Se observă frecvent invazia perineurală.

Cele mai multe tipuri de adenocarcinom au originea în canalele pancreatice, o mică parte (1%) apărând din celulele acinoase (carcinom cu celule acinoase).

Genotipul celulelor neoplazice prezintă mutaţii punctuale la codonul 12 al oncogenei K-ras (aspect observat în 90% din cancerele pancreatice), iar în 60-80% din cazuri, prezintă mutaţii ale genei p53.

Un semn clinic important, manifestat ca sindrom paraneoplazic, este tromboflebita migratorie (semnul Trousseau), care apare la 10% din pacienţi. Este atribuită eliberării de factori de agregare plachetară şi factori procoagulanţi sau produşi necrotici, în circulaţie.

Testele biochimice utile pentru evidenţierea tumorilor pancreatice sunt nivelul seric crescut al antigenelor carcino-embrionare şi antigenul Ca 19-9.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnicile de imagistică medicală (ultrasonografia şi tomografia computerizată) sunt de mare valoare diagnostică.

Puncția biopsie percutană pentru diagnosticul carcinomului pancreatic, este performantă şi lipsită de efectele traumatizante ale laparotomiei exploratorii.

Carcinomul pancreatic are o evoluție progresivă, supraviețuirea, din momentul diagnosticului, fiind scurtă.

Scanned with OKEN Scanner

10 PATOLOGIA RINICHIULUI ŞI CĂILOR URINARE

În raport cu segmentul afectat, bolile renale pot fi clasificate în:
- nefropatii glomerulare,
  tubulare,
  interstiţiale,
  vasculare.

La acestea se adaugă litiaza renală, patologia tumorală şi malformaţiile congenitale.

Tehnici de diagnostic morfologic în patologia renală:

În diagnosticul nefropatiilor, deosebit de utilă este puncţia-biopsie percutană renală, cu prelucrarea ulterioară a ţesutului pentru:
- microscopie optică, deseori necesitând secţiuni subţiri şi coloraţii speciale;
- microscopie electronică deoarece aceasta oferă posibilitatea localizării complexelor imune, vizualizarea reacţiilor membranei bazale şi a modificărilor celulelor epiteliale;
- imunohistochimie, imunofluorescenţă cu utilizarea unor anticorpi marcaţi pentru localizarea reactanţilor imuni în glomerul.

10.1. NEFROPATII GLOMERULARE

• Manifestările clinice în nefropatiile glomerulare

Afecţiunile care interesează glomerulii pot fi asociate clinic, cu:

1. **sindrom nefritic**, reprezentat de: oligurie, hematurie, uremie şi variate grade de hipertensiune arterială. Este rezultatul proliferărilor celulare reactive şi a inflamaţiei în glomerul.

2. **sindrom nefrotic**, caracterizat prin: proteinurie, hipoalbuminemie, hiperlipidemie (datorată reducerii nivelului de apolipoproteine) şi edeme. Bolnavii prezintă susceptibilitate crescută la infecţii (deoarece prezintă nivele scăzute de imunoglobuline şi complement) şi la tromboză (favorizată de fibrinogenul sanguin crescut). Este rezultatul alterării membranei bazale sau mezangiului glomerular. Morfologic, predomină scleroza glomerulară şi mai puţin inflamaţia şi proliferarea celulară.

Unele glomerulopatii asociază aspecte ale ambelor sindroame.

3. **Hematurie sau proteinurie asimptomatică.**

4. **Insuficienţa renală acută.** Aceasta presupune o stopare bruscă şi simultană a funcţiei majorităţii nefronilor. Se caracterizează prin oligo-anurie, cu afectarea majoră a funcţiei de epurare renală şi acumularea unor substanţe şi metaboliţi în sânge având ca rezultat: uremie, dezechlibre hidro-electrolitice, acidoză metabolică, hiperpotasemie. Poate apare în cursul unor glomerulonefrite,

Scanned with OKEN Scanner

a nefropatiilor tubulare şi interstiţiale sau este de cauză vasculară (ex. hipertensiunea arterială malignă, şocul hipovolemic). Când nu se produc necroze severe generalizate în rinichi, leziunile pot fi reversibile după îndepărtarea factorului cauzal.

5. **Insuficienţa renală cronică** reprezintă termenul final al unor numeroase nefropatii cronice care conduc la pierderea progresivă şi ireversibilă a nefronilor (nefropatii glomerulare, vasculare, tubulare sau interstiţiale). Se produce o creştere progresivă a retenţiei de substanţe azotate (uremie), precum şi o afectare progresivă a funcţiei tubulare, cu pierderea capacităţii de concentrare renală (poliurie), retenţie de sodiu şi apă, tulburări electrolitice (acidoză metabolică compensată, hiperpotasemie). Uremia, prin efectul direct asupra măduvei hematogene, în asociere cu nivelele scăzute de eritropoietină, vor determina anemie. Funcţia plachetară este afectată în contextul uremiei, determinând predispoziţie la hemoragii. Bolnavii pot prezenta hiperparatiroidism secundar (deoarece nu se mai produce activarea renală a vitaminei D) şi osteodistrofie renală. Spre deosebire de insuficienţa renală acută, insuficienţa renală cronică nu este reversibilă.

Nefropatiile glomerulare (pe care unii le denumesc glomerulopatii când sunt caracterizate prin scleroză sau glomerulonefrite, când este prezentă inflamaţia) au ca substrat alterări structurale ale glomerulilor care pot să apară în cadrul unor leziuni primare glomerulare sau pot fi afectări secundare, în cursul unor boli sistemice sau sindroame ereditare.

Un prim pas în diagnosticul diferenţial al nefropatiilor glomerulare este de a exclude principalele boli sistemice care pot determina afectare glomerulară: diabetul zaharat, LES, vasculite, amiloidoza.

- **Mecanismele afectării glomerulare**

Glomerulii pot fi afectaţi prin următoarele mecanisme:

- **Mecanism imun**:
  - prin complexe imune circulante captate în glomerul sau formate *in situ* (rezultate prin reacţii între antigene endogene glomerulare sau antigene străine captate în glomerul şi anticorpii circulanţi);
  - prin anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (m.b.g.) care reacţionează cu componente ale m.b.g. şi determină activarea mediatorilor inflamaţiei;
  - prin activarea complementului pe cale alternă (ex. în GN membranoproliferativă);
  - prin reacţie mediată celular (dovedită însă, doar în modele experimentale).
- **Pierderea polianionilor glomerulari** este consecutivă distrugerii parţiale a membranei de ultrafiltrare; se caracterizează prin proteinurie masivă.
- **Hiperfiltrare**: afectarea prin acest mecanism apare când există modificări hemodinamice (creşte fluxul sanguin glomerular cu

Scanned with OKEN Scanner

creşterea presiunii glomerulare).

• **Modificări morfologice glomerulare**

1. Hipercelularizarea glomerulilor datorată proliferării celulelor endoteliale, mezangiale sau epiteliale şi infiltrării cu celule inflamatorii (leucocite, limfocite, monocite) în leziunile inflamatorii. Proliferarea cu aspect circumferenţial a celulelor epiteliale determină aspectul caracteristic al „glomerulonefritei cu semilune".

2. Îngroşarea pereţilor anselor capilare glomerulare poate fi consecinţa unor procese diverse:

- depunere de complexe imune pe versantul endotelial sau epitelial al membranei bazale glomerulare;
- depozite de material anormal (amiloid);
- îngroşarea m.b.g. prin material propriu acesteia (ex. creşterea matricei m.b.g. în glomeruloscleroza diabetică).

3. Reacţii ale m.b.g. la agresiune (ex. proiecţii epimembranoase cu aspectul spiţelor de roată sau dedublarea m.b.g.);

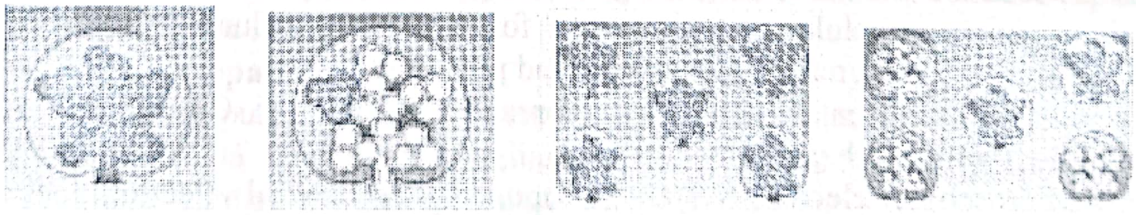
4. Hialinizarea glomerulilor, care semnifică depozite extracelulare de material omogen, eozinofil, amorf (format din proteine plasmatice precipitate) cu creşterea matricei mezangiale, îngroşarea m.b.g. şi colagenizare ulterioară (scleroza ghemului de capilare glomerulare). Reprezintă stadiul final al unor variate procese patologice glomerulare.

5. Modificări ale celulelor epiteliale, cum se observă în cazuri de proteinurii accentuate, când corpul celular este tumefiat, iar procesele podocitare sunt şterse. Acest aspect corespunde deseori pierderii polianionilor.

Alte modificări care pot să apară sunt: tromboze intraglomerulare, depozite de fibrină, acumulări ale unor diferiţi metaboliţi (ex. lipide).

Pentru evaluarea extinderii leziunilor glomerulare (fig. 10.1) sunt folosiţi următorii termeni:

- glomerulopatie globală când glomerulul este în întregime afectat;
- glomerulopatie segmentală când glomerulul este afectat doar parţial;
- glomerulopatie difuză când sunt afectaţi toţi glomerulii;
- glomerulopatie focală când numai unii glomeruli sunt lezaţi.



a b c d

Fig. 10.1. Extinderea lezării glomerulare în glomerulopatii
(**a:** globală; **b**: segmentală; **c**: difuză; **d**: focală)

Majoritatea glomerulopatiilor sunt "difuze globale" sau "focale segmentale".

Scanned with OKEN Scanner

10.1.1. Nefropatii glomerulare primare

• Glomerulopatii asociate clinic cu sindrom nefritic

► Glomerulonefrita acută difuză (GNDA) proliferativă postinfecțioasă

Este o afectare glomerulară difuză şi globală determinată de depunerea de complexe imune circulante în glomeruli şi precedată de o infecție. Infecția din antecedente este de cele mai multe ori de etiologie streptococică, dar poate fi determinată şi de alți agenți bacterieni, virusuri, protozoare (din acest motiv termenul corect este de „post-infecțioasă" şi nu de „post-streptococică").

Uzual, debutează la aproximativ 2 săptămâni după o infecție faringo-amigdaliană (mai rar cutanată) cu streptococ β hemolitic gr. A (tip nefritigen), fiind mai frecventă la copil.

Clinic se caracterizează prin debut brusc, cu hematurie, oligurie, edeme periorbitale şi HTA (sindrom nefritic). Pentru diagnostic, este utilă detectarea unui titru crescut al exoenzimelor streptococice în ser.

Patogenie

Boala este produsă de depunerea de complexe imune circulante (Ac-Ag streptococice) în glomeruli. Activarea complementului va determina afluxul de PMN care prin enzimele lor vor afecta celulele endoteliale, stimulând proliferarea lor. În plus, vor prolifera şi celulele mezangiale sub acțiunea unor factori derivați din complement şi plachete, ca şi printr-un mecanism autocrin.

Morfopatologie

În microscopia optică, glomerulii sunt hipertrofiați datorită hipercelularizării. Aceasta se datorează proliferării celulelor endoteliale şi mezangiale şi afluxului de PMN. Celulele endoteliale sunt tumefiate. Împreună, aceste aspecte determină obliterarea lumenului capilar, responsabilă de reducerea filtrării glomerulare (oligurie), creşterea tensiunii arteriale şi retenția de substanțe azotate (uree şi creatinină). Leziunea este globală, difuză. Poate să se asocieze edem şi inflamație interstițială. Dacă afectarea capilarelor glomerulare este severă, fibrina şi sângele care pătrund în spațiul Bowman vor stimula proliferarea celulelor epiteliale, cu formarea de semilune şi evoluție rapidă spre insuficiență renală acută (GN rapid progresivă).

Imunofluorescența demonstrează prezența de Ig.G şi C3 cu aspect granular de-a lungul m.b.g. şi în mezangiu.

Microscopia electronică, arată depozite de material electron-dens (complexe Ag-Ac) localizate sub-epitelial, pe versantul extern al m.b.g., cu aspect de "dom", sau "cocoaşă" (în engleză: "humps") (fig. 10.2).

Prognostic

La copil evoluția este de obicei favorabilă, cu vindecare în procent de 95% din cazuri. La adult procentul de vindecare este mai redus.

Scanned with OKEN Scanner

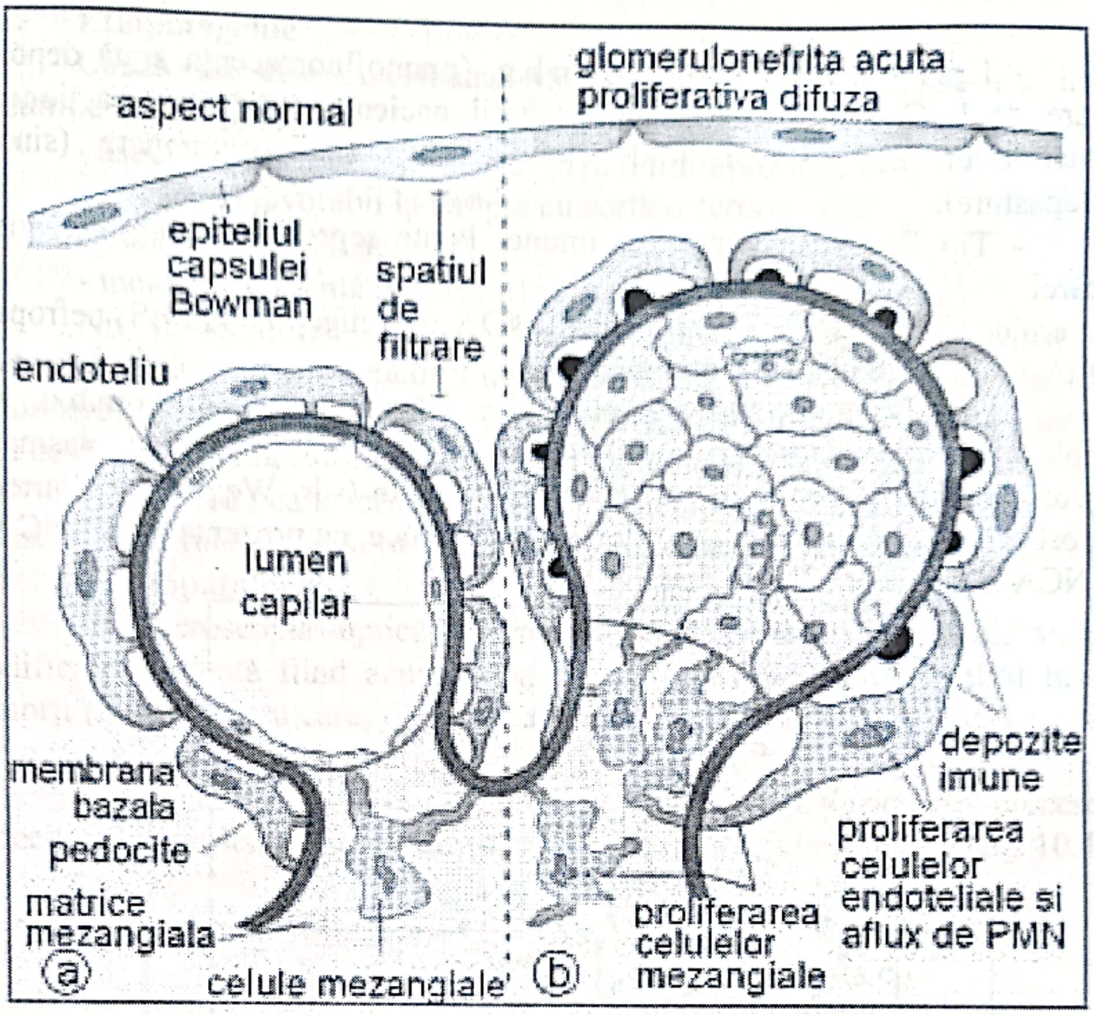


Fig. 10.2. a) glomerul normal; b) GNDA (după Stevens A, 1995)

► GN rapid progresivă (cu „semilune")

Această denumire nu semnifică o entitate, ci un grup heterogen de glomerulonefrite cu diferite etiologii şi mecanisme patogenice: infecţii streptococice, LES, sdr. Goodpasture, vasculite, crioglobulinemie. Uneori, cauza nu este evidentă (idiopatică).

Clinic, se manifestă prin sindrom nefritic, cu oligurie severă, anurie şi dezvoltarea rapidă a insuficienţei renale acute. Fără tratament, conduce rapid la deces (în câteva săptămâni).

Morfopatologie

Ca răspuns la fibrina eliberată în spaţiul Bowman, are loc o proliferare circumferenţială a celulelor epiteliale şi aflux de monocite cu producerea de "semilune" care obliterează spaţiul de filtrare (fig. 10.3).

Imunofluorescenţa şi microscopia electronică demonstrează aspecte diferite în raport cu etiologia.

Prognostic

Prognosticul este rezervat. Tratamentul imunosupresiv poate ameliora evoluţia.

Se descriu 3 tipuri:

Scanned with OKEN Scanner

- Tip I - prin anticorpi anti m.b.g. (imunofluorescența arată depozite lineare de Ig.G şi C3 în m.b.g.). La unii pacienți, anticorpii reacționează încrucişat cu m.b. alveolară determinând hemoragii pulmonare (sindrm Goodpasture).

- Tip II – prin complexe imune. Poate reprezenta o complicație a oricărei
glomerulonefrite cu complexe imune: GNDA postinfecțioasă, LES, nefropatia cu IgA, purpura Henoch-Schonlein.

- Tip III (pauci-imun) – în care nu există nici anticorpi anti m.b.g., nici complexe imune. Deseori se pot evidenția anticorpi anticitoplasmatici neutrofilici (ANCA) care au rol în unele vasculite (sdr. Wegener, poliarterita microscopică). Majoritatea cazurilor sunt idiopatice, cu prezența de c-ANCA şi p-ANCA în ser.

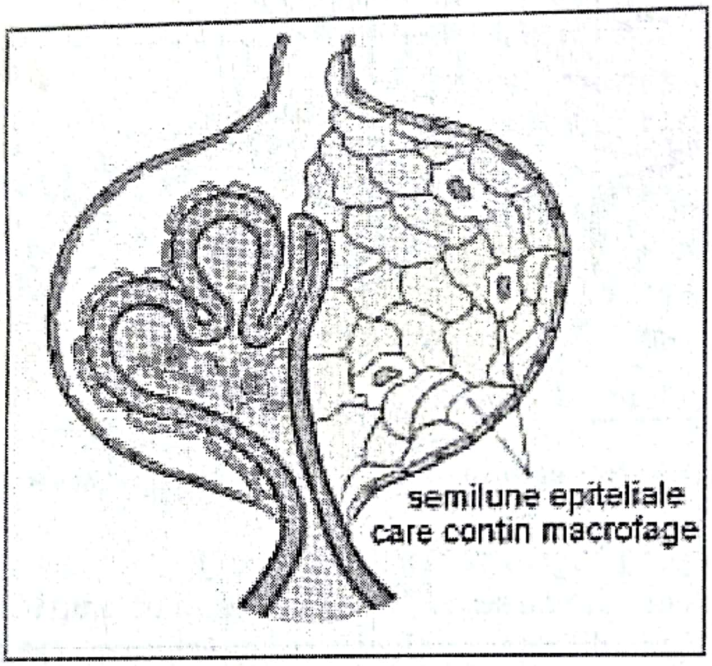


Fig. 10.3. Glomerulonefrita cu semilune (după Stevens A. 1995)

• **Glomerulopatii asociate clinic cu sindrm nefrotic**

Sindromul nefrotic este cel mai frecvent sindrom clinic asociat lezării glomerulare, rezultând dintr-o creştere a permeabilității la macromolecule. Procesul primar este proteinuria, care are ca efect reducerea presiunii coloid-osmotice cu hipoalbuminemie şi dezvoltarea edemelor. Hipoalbuminemia va stimula sinteza hepatică de lipoproteine (LDL, VLDL); hiperlipidemia atrage la aceşti pacienți un risc crescut de ateroscleroză şi boli coronariene. Prin pierdere concomitentă de factori ai coagulării pot apare accidente trombotice (ex. tromboză de venă renală). Datorită pierderii de Ig şi complement, bolnavii sunt susceptibili la infecții.

► **Glomerulonefrita cu leziuni minime (nefroza lipoidică)**

Glomerulonefrita cu leziuni minime reprezintă cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la copil, cu un vârf de incidență la vârste de 2-3 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Cauza nu este cunoscută. Mecanismul este posibil să fie imun, prezumție bazată pe:

- asocierea clinică cu imunizări şi boli limfoproliferative;
- răspunsul favorabil la terapia cu corticosteroizi;
- asocierea cu boli atopice;
- incidența crescută la pacienți cu HLA-B12 sau HLA Dr7.

Nu se identifică depozite imune, propunându-se ca mecanism de producere, acțiunea unor anticorpi nefixatori de complement asupra membranei podocitare. Membrana bazală glomerulară prezintă o pierdere a polianionilor, ceea ce determină imposibilitatea retenției proteinelor.

Clinic, se caracterizează prin proteinurie selectivă. Uneori este precedată de o infecție a căilor aeriene superioare sau o imunizare.

Morfopatologie

În microscopia optică, glomerulii apar cu aspect normal, singura modificare evidentă fiind acumularea de picături lipidice în epiteliul tubilor contorți (motiv pentru care, denumirea veche era de nefroză lipoidică) asociată cu prezența corpilor graşi în urină.

Prin microscopie electronică s-a pus în evidență fuzionarea proceselor podocitare (pedicelelor), podocitele formând un strat continuu, uniform (fig. 10.4).

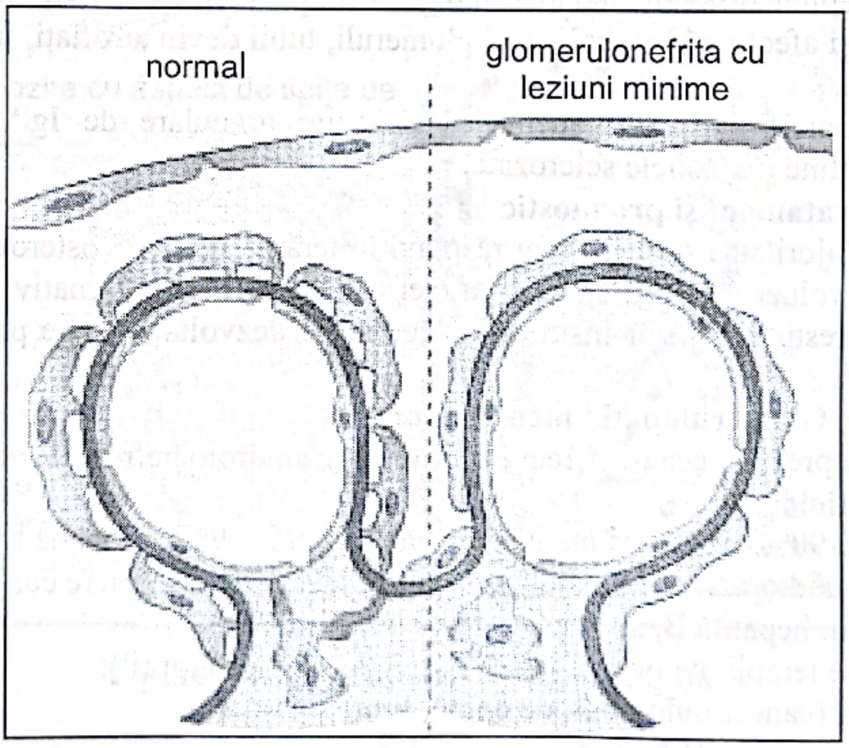


Fig. 10.4. Glomerulonefrita cu leziuni minime

Tratament şi prognostic

Tratamentul cu corticosteroizi are efecte favorabile, obținându-se remisiunea în aproximativ două săptămâni; deseori la întreruperea terapiei se

Scanned with OKEN Scanner

produc recăderi. La copil prognosticul este bun, rareori dezvoltându-se insuficiență renală. La adulți prognosticul este mai rezervat, recidivele fiind mai dese.

► Glomeruloscleroza focală segmentală

A fost definită pentru prima oară la un grup de copii cu sindrom nefrotic rezistent la corticoterapie. Este o cauză frecventă de sindrom nefrotic (10% din cazurile de la copii şi 20% din cazurile de la adult). Spre deosebire de nefropatia cu leziuni minime, frecvent se asociază hematurie, reducerea filtrării glomerulare şi HTA. Proteinuria este mai frecvent neselectivă. Nu răspunde la corticoterapie şi evoluează spre glomerulonefrită cronică.

Etiopatogenie

La copii, boala este idiopatică, iar la adult este de obicei secundară altor boli. Este un aspect frecvent asociat infecţiei cu HIV. În forma ei idiopatică, se pare că nu reprezintă o entitate distinctă, ci un aspect particular al nefropatiei cu leziuni minime.

Morfopatologie

În microscopia optică, se evidențiază o creştere a matricei mezangiale, cu scleroză şi hialinizare în unele părți din glomerul şi numai în unii glomeruli.

Microscopia electronică arată aspecte asemănătoare cu cele din nefropatia cu leziuni minime, dar şi aspecte particulare: detaşări focale ale celulelor epiteliale cu denudarea m.b.g. În timp, scleroza se extinde la întregul glomerul şi afectează tot mai mulți glomeruli, tubii devin atrofiați, interstițiul se fibrozează.

Imunofluorescența identifică depozite granulare de Ig.M şi C3 în masele hialine din zonele sclerozate.

Tratament şi prognostic

Majoritatea cazurilor nu răspund la terapia cu corticosteroizi. 20% din pacienți evoluează rapid spre insuficiență renală, în aproximativ 2 ani de la debut. În restul cazurilor insuficiența renală se dezvoltă lent, pe parcursul mai multor ani.

► Glomerulopatia membranoasă

Reprezintă cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la adult.

Etiologie

80-90% din cazuri nu au o cauză evidentă (glomerulopatie membranoasă primară sau idiopatică). În restul cazurilor se identifică o asociere cu:

- infecții: hepatită B, sifilis;
- diverse terapii medicamentoase (penicilamina, captopril);
- tumori (cancer pulmonar, de colon, limfoame);
- boli autoimune (LES).

Complexele imune (Ig şi mici cantități de complement) sunt localizate sub-epitelial şi se formează *in situ*, după captarea unui antigen circulant şi reacție ulterioară cu un anticorp. Prin modificarea compoziției m.b.g. şi reducerea polianionilor, aceasta devine foarte permeabilă, putând fi traversată de proteine.

Scanned with OKEN Scanner

În situaţia în care boala urmează unor condiţii cunoscute (enumerate mai sus), rezolvarea acestora conduce la dispariţia antigenului şi remiterea afectării renale.

Clinic se prezintă cu proteinurie severă, neselectivă (albumine şi globuline).

Morfopatologie

Leziunile sunt difuze şi globale.

În microscopia optică, membrana bazală a capilarelor glomerulare este mult îngroşată. În celulele epiteliale ale tubilor contorţi, datorită reabsorbţiei de proteine, apar picături hialine. În timp, se produce scleroza şi hialinizarea totală a glomerulilor.

Microscopia electronică vizualizează depozite electron-dense pe versantul extern al membranei bazale, care ulterior vor fi încorporate în grosimea acesteia.

Printre depozitele nodulare, membrana bazală formează proiecţii cu aspectul "spiţelor de roată". În stadii avansate, depozitele imune încorporate pot fi lizate, dând membranei bazale un aspect dantelat (fig. 10.5).

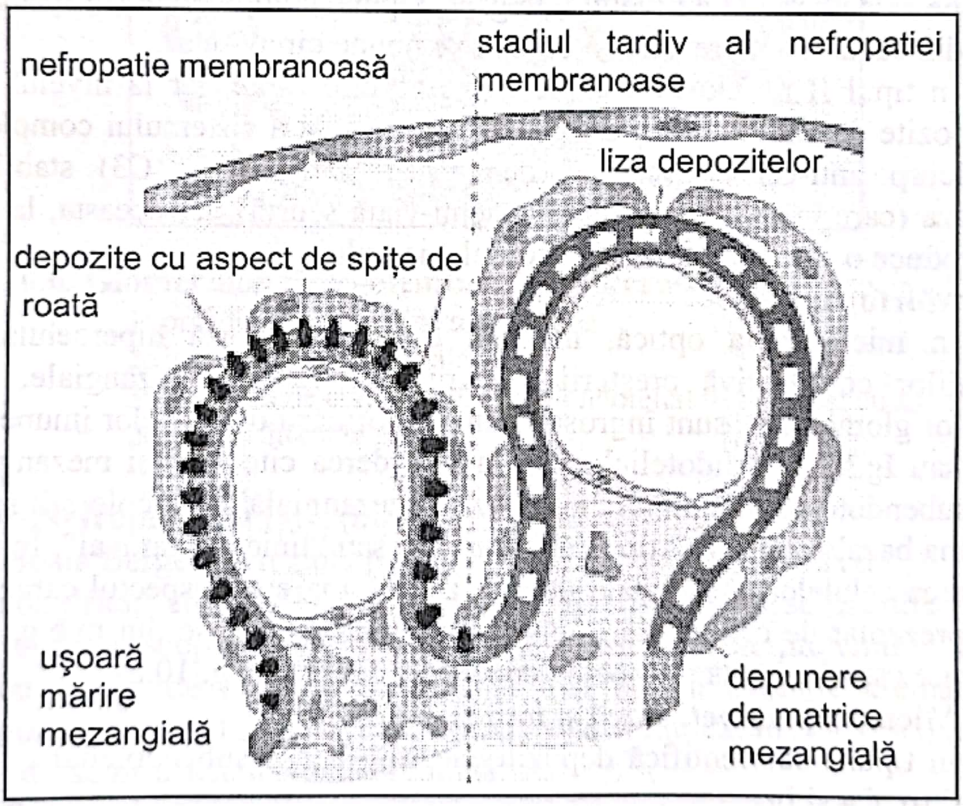


Fig. 10.5 Glomerulonefrita membranoasă

Imunofluorescenţa evidenţiază depozite de Ig. şi ocazional complement cu aspect fin granular de-a lungul m.b.g.

Prognostic

Boala are o evoluţie varaibilă, fie cu apariţia lentă a insuficienţei renale cronice în mai mulţi ani, fie uneori chiar cu remisiuni spontane.

Scanned with OKEN Scanner

• **Glomerulopatii asociate cu sindrom mixt (nefritic şi nefrotic)**

► **Glomerulonefrita difuză membranoproliferativă**

Termenul se referă la un grup de boli caracterizate prin alterări ale m.b.g., proliferare celulară predominant mezangială şi infiltrare cu leucocite. Uneori, afectarea renală este secundară, asociată cu alte boli (LES, endocardite infecţioase, malarie), majoritatea cazurilor însă, nu au o cauză evidentă (primară, idiopatică). Afectarea m.b.g. este responsabilă de proteinurie şi sindrom nefrotic. Deoarece există şi proliferare celulară, pacienţii pot prezenta alteori sindrom nefritic sau aspecte mixte.

Forma idiopatică este de două tipuri, diferite prin aspectele ultrastructurale, imunohistochimice şi patogenice. În ambele tipuri se constată hipocomplementemie serică şi depunere glomerulară de componente ale complementului. Tipul I este cel mai frecvent (90% din cazuri). Atât tipul I, cât şi tipul II afectează în special copii mari, adolescenţi şi adulţi tineri. În evoluţie, în 50% din cazuri se produce insuficienţă renală cronică.

În tipul I se produce activarea complementului pe cale clasică, iar în tipul II, pe cale alternă. La nivelul m.b.g. se depune complement (în special C3). În 50% din cazuri sunt prezente şi complexe imune circulante.

În tipul II nu există complexe imune circulante, iar la nivelul m.b.g. apar depozite de C3 mediate de o activare anormală a sistemului complement. Un anticorp anti-C3 convertază (denumit factor nefritic C3) stabilizează convertaza (care în mod normal are o semi-viaţă scurtă), iar aceasta, la rândul ei, va produce o activare continuă a complementului.

Morfopatologie

În microscopia optică, în tipul I se evidenţiază hipercelularizarea glomerulilor consecutivă creşterii numărului de celule mezangiale. Pereţii capilarelor glomerulare sunt îngroşaţi datorită formării depozitelor imune de C3 şi Ig.G sau Ig.M sub-endoteliale şi prin extinderea citoplasmei mezangiale în spaţiul subendotelial (denumită "interpoziţie mezangială"). Pe colorаţii speciale membrana bazală are aspect de "dublu contur" sau "linie de tramvai". În tipul II proliferarea celulelor mezangiale nu este atât de marcată, aspectul caracteristic fiind reprezentat de depozitele imune voluminoase şi dense din m.b.g. (motiv pentru care este denumită şi „boala depozitelor dense") (fig. 10.6).

Microscopie electronică şi imunofluorescenţă

În tipul I se identifică depozite electron dense subendoteliale, formate din C3, C1q, C4 şi Ig.

În tipul II ("boala depozitelor dense") materialul electron dens este depus în lamina densa a m.b.g. Imunofluorescenţa arată că acesta este format din C3 (C1q şi C4 sunt absente deoarece activarea complementului are loc pe cale alternă).

Formele secundare pot apare în mai multe circumstanţe:

- boli cronice cu componentă imună: LES, hepatite B sau C, infecţie HIV, endocardite;
- lipodistrofie parţială

Scanned with OKEN Scanner

- deficit de α1 AT;
- leucemie limfoidă cronică, limfom, melanom malign;
- Deficite complementare ereditare.

► **Glomerulonefrite proliferative focale şi segmentale**

Reprezintă un grup de nefropatii glomerulare distinct de glomeruloscleroza focală, putând apare în condiţii diverse: boli sistemice (LES, poliarterita nodoasă, sdr. Goodpasture, ş.a.), boala Berger sau idiopatic.

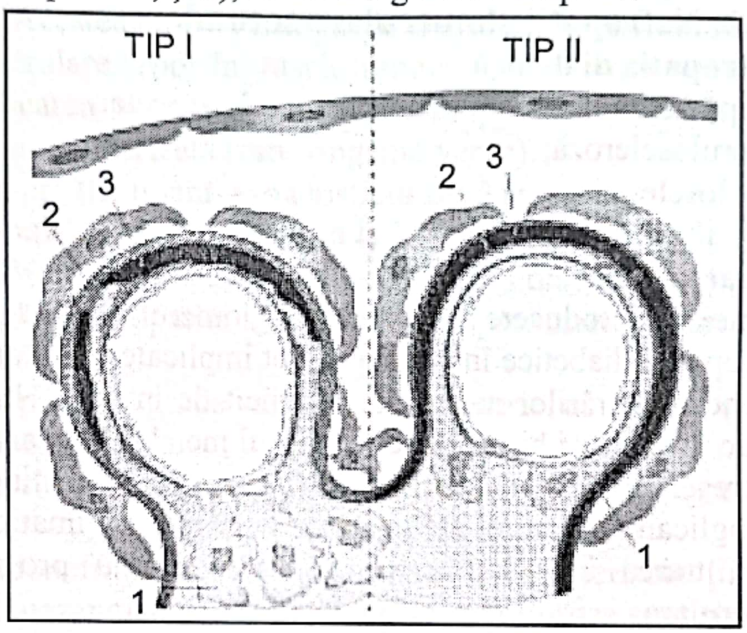


Fig. 10.6. Glomerulonefrita membranoproliferativă (după Stevens A, 1995)
1: proliferarea celulelor mezangiale
2: interpoziţie mezangială
3: depuneri de complement (sub-endotelial în tipul I şi cu aspect de depozite liniare în tipul II)

○ **Nefropatia cu Ig.A (boala Berger)**

Boala Berger reprezintă probabil cea mai frecventă formă de glomerulonefrită, afectând copii şi adulţi tineri. Clinic se manifestă prin hematurie macroscopică sau microscopică recidivantă şi proteinurie uşoară, uneori cu aspect de sindrom nefrotic şi mai rar cu evoluţie asemănătoare glomerulonefritei rapid progresive. Evoluţia este variabilă, în 20-50% din cazuri producându-se insuficienţă renală cronică.

Patogenie

Acumularea mezangială de Ig.A sugerează captarea de complexe imune circulante cu Ig.A, care vor activa sistemul complement pe cale alternă (motiv pentru care C1q şi C4 sunt absente), cu producerea leziunilor glomerulare. Aspectul familial şi asocierile HLA susţin şi o influenţă genetică. Complexele imune apar secundar unei producţii crescute de Ig.A la nivelul mucoaselor, urmare a expunerii la diferiţi agenţi de mediu, dar natura exactă a antigenelor nu este cunoscută.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

În microscopia optică se evidenţiază o proliferare segmentală şi focală a celulelor mezangiale şi o creştere a matricei mezangiale, aspecte care uneori, în evoluţie, capătă un caracter difuz. Leziunile proliferative vor conduce la scleroză glomerulară. Imunofluorescenţa demonstrează prezenţa de Ig.A în mezangiu.

10.1.2. Nefropatii glomerulare secundare

- **Nefropatia diabetică**

Nefropatia diabetică include următoarele aspecte:

- glomeruloscleroză;
- arteriolosclerozǎ;
- susceptibilitate la pielonefrită şi necroză papilară.

Etiopatogenie

Mecanismele de producere ale leziunilor glomerulare sunt în relaţie cu cele ale microangiopatiei diabetice în general. Sunt implicate următoarele procese:

- Pe fondul alterărilor metabolice (deficit de insulină, hiperglicemie) se produc modificări biochimice la nivelul membranei bazale glomerulare, cu creşterea colagenului tip IV şi a fibronectinei şi scăderea proteoglicanilor. Un rol are şi glicozilarea non-enzimatică a proteinelor.
- Hiperfiltrarea intervine şi ea în iniţierea sau progresia leziunilor glomerulare.

Aspecte clinice

Leziunile renale apar după 10-20 de ani de evoluţie a diabetului zaharat, fiind însoţite de alte manifestări ale angiopatiei: retinopatie, coronaropatie, insuficienţă vasculară periferică. Ateroscleroza şi arterioloscleroza sunt accelerate în diabet, cu risc de ischemii şi infarcte şi cu afectarea arteriolelor aferente şi eferente. Necroza papilară apare şi ea consecutiv afectării vascularizaţiei. Bolnavii prezintă proteinurie până la sindrom nefrotic manifest, glicozurie, scăderea progresivă a funcţiei renale şi dezvoltarea insuficienţei renale cronice.

Morfopatologie

- îngroşarea membranei bazale reprezintă cel mai precoce semn de microangiopatie diabetică. Se produce şi o îngroşare a membranelor bazale tubulare;
- glomeruloscleroza difuză constă în lărgirea difuză a spaţiului mezangial prin creşterea matricei mezangiale;
- glomeruloscleroza nodulară (*Kimmelstiel-Wilson*) apare pe fondul glomerulosclerozei difuze, prin accentuarea nodulară a acumulărilor de material PAS pozitiv în matricea mezangială şi creşterea numărului de celule mezangiale.

- **Amiloidoza**

Afectarea renală este frecventă şi gravă, atât în amiloidoza primară, cât şi în cea secundară.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, se manifestă prin proteinurie şi diferite grade de insuficienţă renală. Detectarea unor rinichi normali ca dimensiuni sau uşor măriţi, în prezenţa insuficienţei renale, reprezintă un criteriu care orientează diagnosticul spre amiloidoză.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii sunt de dimensiuni normale sau uşor măriţi, cu o suprafaţă lucioasă şi o consistenţă crescută.

Microscopic, se detectează depozite de amiloid omogene, eozinofile (în coloraţia H&E). Acestea apar la început în mezangiu şi membranele bazale ale capilarelor glomerulare, apoi în vasele sanguine, interstiţiu, membrane bazale tubulare. Identificarea specifică se realizează prin coloraţia Roşu Congo şi examinare în lumina polarizată (birefringenţă verde).

Boala nu are tratament, prognosticul fiind rezervat.

- **Nefropatia lupică**

În 50-80% din cazurile de lupus eritematos diseminat, se produc leziuni renale, debutul glomerulopatiei situându-se la aproximativ 2 ani de la primele simptoame de LES.

Bolnavii prezintă grade variate de proteinurie, hematurie şi cilindrurie.

Morfopatologie

Se descriu următoarele posibilităţi de manifestare a afectării glomerulare:

- Glomerulonefrită mezangioproliferativă, caracterizată prin proliferare celulară mezangială. Inflamaţia, necroza şi fibroza sunt absente.
- Glomerulonefrită proliferativă focală. Se caracterizează prin proliferarea celulelor endoteliale şi epiteliale, necroză, inflamaţie acută şi diferite grade de scleroză, cu afectarea numai a unor glomeruli.
- Glomerulonefrită proliferativă difuză, cu aspecte de proliferare globală în peste 80% din glomeruli, inflamaţie acută şi necroză.
- Glomerulonefrită membranoasă, similară formei idiopatice.

Imunfluorescenţa demonstrează depozite granulare de Ig.G, Ig.M, Ig.A, C3 şi fibrină limitate la mezangiu în glomerulonefrita mezangioproliferativă, iar în celelalte tipuri şi de-a lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare.

Microscopia electronică evidenţiază depozite electron-dense în mezangiu şi subendotelial, iar în glomerulopatia membranoasă şi subepitelial.

Tratament şi prognostic

Pacienţii cu glomerulonefrită mezangioproliferativă au simptomatologie clinică redusă. Ceilalţi necesită tratament imunosupresiv.

Prognosticul depinde de cronicitatea bolii.

10.1.3. Glomerulonefrita cronică

Glomerulonefrita cronică reprezintă termenul final în evoluţia variatelor glomerulopatii, dar într-un număr de cazuri se dezvoltă insidios, fără o afectare glomerulară cunoscută în antecedente (fiind probabil rezultatul unor glomerulopatii asimptomatice).

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, se manifestă prin insuficiență renală cronică.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii sunt atrofiați, palizi, cu suprafața externă fin granulară; pe secțiune, corticală este atrofiată, palidă, contrastând cu medulara congestionată.

Microscopic, în stadiile incipiente, poate fi posibilă recunoașterea glomerulopatiei de bază, apoi însă aspectele sunt similare, indiferent de etiologie. Glomerulii prezintă diferite grade de hialinoscleroză, până la hialinizare totală. Tubii sunt atrofiați, sau dispar fiind înlocuiți cu mici cicatrice conjunctive. Arteriolele aferente au pereți îngroșați, hialinizați și lumenul stenozat (hialinoscleroză).

Aspectele macro și microscopice sunt similare celor din nefroangioscleroza benignă deoarece și bolnavii cu glomerulonefrită cronică (și insuficiență renală cronică) prezintă hipertensiune arterială. Singura diferență este infiltratul inflamator cronic interstițial din glomerulonefrită.

10.2 NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE

Deoarece în majoritatea formelor de afectare tubulară, există și afectare interstițială, este preferat termenul de „nefropatii tubulo-interstițiale". Acestea cuprind două grupe majore:

- Necroza tubulară acută (NTA)
- Reacțiile inflamatorii ale tubilor și interstițiului, denumite nefrite tubulo-interstițiale.

10.2.1. Necroza tubulară acută

Reprezintă cea mai frecventă cauză de insuficiență renală acută și se caracterizează morfologic prin necroza epiteliului tubular. Etiologic există două forme:

- **NTA ischemică**, datorată unei perfuzii renale deficitare. Frecvent este consecința hipotensiunii și șocului din circumstanțe variate (ex. pancreatită acută, traumatisme, hemoragii, arsuri grave, intervenții chirurgicale laborioase). Accidentele transfuzionale și alte crize hemolitice soldate cu hemoglobinurie, ca și sindromul de strivire cu mioglobinurie au un tablou asemănător.
- **NTA toxică** este mai rară, produsă de diferite substanțe, cum sunt otrăvurile, metalele grele, solvenții organici.

Patogenie

Două aspecte sunt esențiale în ambele forme:

- **Lezarea celulelor epiteliale**

Celulele epiteliale tubulare sunt foarte sensibile atât la ischemie, cât și la substanțe toxice fapt explicabil prin mai multe aspecte care le caracterizează:

- suprafața mare încărcată electric pentru reabsorbție;
- transportul intracelular activ pentru ioni și acizi organici;
- capacitatea de concentrare.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele prin care ischemia determină leziuni celulare au fost descrise (vezi cap. Leziuni celulare) şi au ca punct final activarea enzimatică (proteaze cu rearanjări de citoschelet, fosfolipaze cu lezarea membranelor, caspaze care induc apoptoza). Precoce, se produce pierderea polarităţii celulare datorită redistribuirii proteinelor membranare, cu afectarea transportului normal intracelular. Aceasta va avea drept consecinţă creşterea afluxului de sodiu la tubul distal şi, prin feed-back tubulo-glomerular, producerea vasoconstricţiei. Prin secreţia de citokine şi molecule de adeziune se vor atrage leucocite care vor participa la lezarea celulară în continuare. Edemul interstiţial, consecinţă a lichidului pierdut în interstiţiu, va determina colabarea tubilor, iar celulele epiteliale detaşate îi vor oblitera, cu creşterea presiunii tubulare şi scăderea consecutivă a filtrării glomerulare.

- **Tulburările de flux sanguin**

Vasoconstricţia renală va determina scăderea fluxului plasmatic glomerular şi a ratei de filtrare, cu instalarea oliguriei. Aportul de O_2 la nivelul tubilor, se va reduce.

Reversibilitatea insuficienţei renale acute care se instalează este dependentă de aspectul focal al necrozei şi de păstrarea integrităţii membranei bazale, elemente esenţiale pentru regenerarea celulelor epiteliale tubulare.

Clinic, se particularizează printr-o evoluţie în 3 stadii:

1. *stadiul de iniţiere*, cu o durată de aproximativ 36 ore şi o simptomatologie proprie cauzei;
2. *stadiul de menţinere*, manifestat prin oligurie, retenţie hidro-salină, hiperpotasemie, acidoză şi uremie. Pentru depăşirea acestui stadiu critic, este esenţială dializa renală;
3. *stadiul de refacere*, caracterizat prin poliurie, hipopotasemie şi vulnerabilitate la infecţii. Majoritatea pacienţilor care reuşesc să ajungă în această fază, vor evolua favorabil, spre refacere completă.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii sunt măriţi de volum, palizi, friabili.

Microscopic, în NTA ischemică se constată necroză focală şi apoptoză în puncte multiple, cu tubulorhexis şi ocluzia lumenului cu cilindri. Aceste aspecte sunt mai evidente în porţiunea dreaptă a tubului proximal şi ramul ascendent al ansei Henle. În tubii distali şi colectori se formează cilindri hialini şi pigmentari. Interstiţiul este edemaţiat, iar în *vasa recta* se acumulează neutrofile. Precoce, se pot observa şi aspecte de regenerare epitelială. În NTA toxică aspectele sunt similare, cu necroză care afectează în special tubii proximali. Uneori, apar aspecte specifice în relaţie cu substanţa toxică.

10.2.2. Nefrite tubulo-interstiţiale

Nefritele tubulo-interstiţiale pot fi clasificate în două categorii, cu aspecte diferite din punct de vedere clinic, dar şi morfologic:

- nefrite acute, caracterizate morfologic prin edem interstiţial, infiltrat cu neutrofile, necroză tubulară focală;

Scanned with OKEN Scanner

- nefrite cronice, caracterizate prin fibroză interstițială, infiltrat cu celule mononucleate și atrofie tubulară.

Diferențierea de glomerulopatii se bazează clinic pe:

- absența sindroamelor nefritic sau nefrotic;
- prezența tulburărilor de funcție tubulară (scăderea capacității de concentrare, poliurie, nicturie, pierdere de sare și acidoză metabolică).

Cazurile avansate sunt însă greu de diferențiat de alte forme de insuficiență renală cronică.

Cea mai comună inflamație tubulo-interstițială este pielonefrita, leziune care afectează tubii, interstițiul și pelvisul renal.

• **Pielonefrita acută**

Pielonefrita acută reprezintă o inflamație supurativă acută renală, determinată de infecții bacteriene.

Clinic, pacienții prezintă febră, contractură musculară și dureri în unghiul costo-vertebral. Diagnosticul este confirmat prin examenul urinei (piurie cu cilindri leucocitari care demonstrează originea înaltă a infecției) și cultura care identifică agentul cauzal.

Etiopatogenie

Majoritatea cazurilor sunt complicații ale infecțiilor tractului urinar, determinate de E. Coli. Alte microorganisme enterice (*Proteus, Klebsiella, Enterobacter*) sunt mai rar implicate. În majoritatea cazurilor, bacteriile provin din flora fecală proprie (infecție endogenă). Germenii pot fi însămânțați în rinichi pe două căi (fig. 10.7): ascendentă (cel mai frecvent) și descendentă (hematogenă). În prima situație, treptele infecției sunt următoarele:

1. **Colonizarea uretrei și a vezicii urinare** (favorizată de manevre instrumentale, uretra scurtă și largă la sexul feminin, traumatisme uretrale)

⇩

2. **Multiplicarea germenilor în vezica urinară** (favorizată de staza urinară determinată de obstrucții, sau disfuncții vezicale)

⇩

3. **Reflux vezico-ureteral** (incompetența valvulei vezico-ureterale favorizează ascensionarea germenilor)

⇩

4. **Reflux intrarenal** (mai accentuat la polii renali).

Aspectul esențial pentru producerea pielonefritei acute pe cale ascendentă este refluxul vezico – ureteral, în absența căruia, infecția rămâne de obicei cantonată la nivel vezical (fig. 10.8).

Pielonefrita acută descendentă se produce prin însămânțarea germenilor la nivel renal în cursul episoadelor de bacteriemie, la bolnavi septicemici.

Scanned with OKEN Scanner

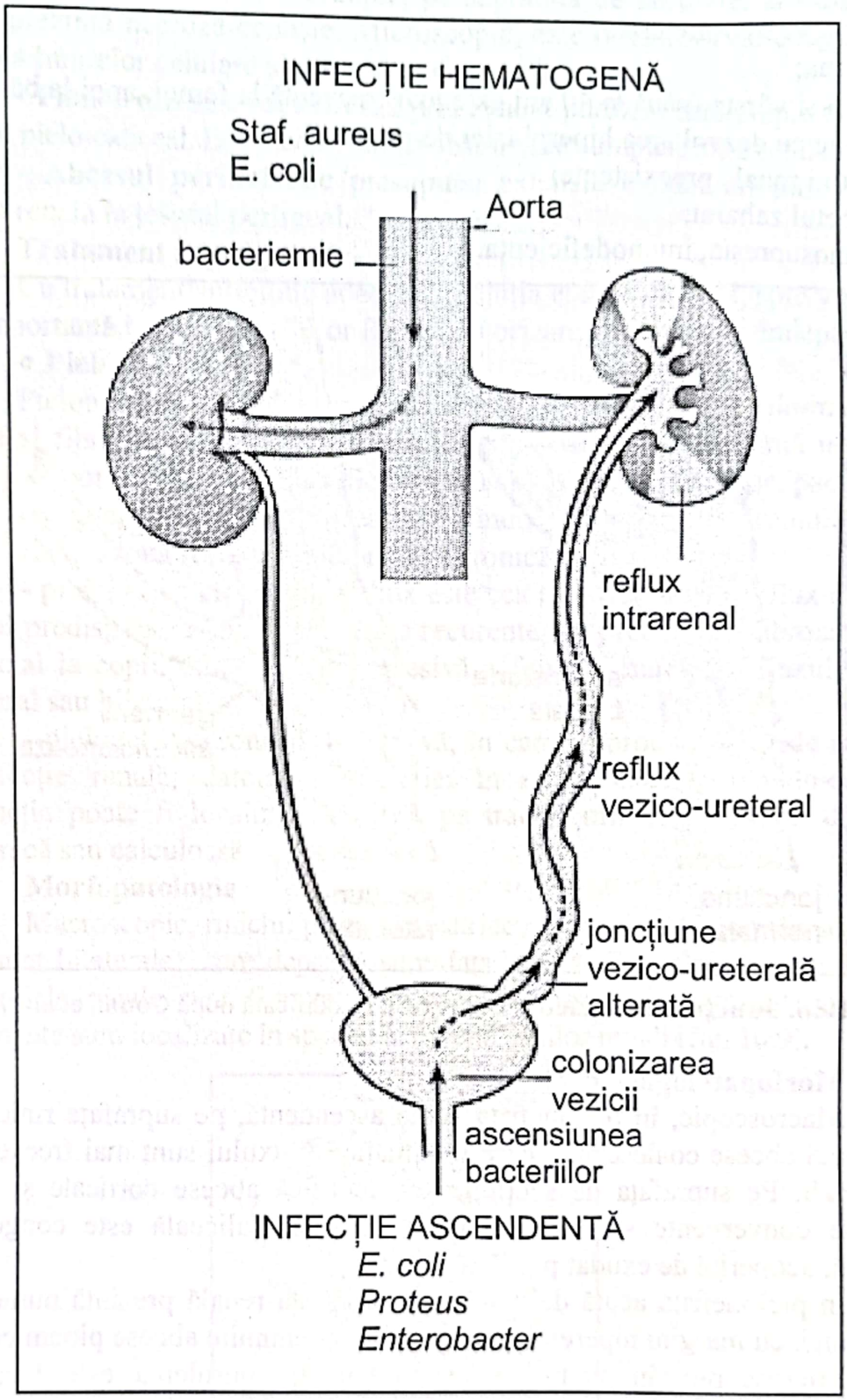


Fig. 10.7. Căile de însămânțare a germenilor în rinichi
(după Cotran et al 1999)

Factori favorizanți:

- obstrucția căilor urinare (congenitală sau dobândită);
- manevre instrumentale la nivelul căilor urinare;

Scanned with OKEN Scanner

- reflux vezico-ureteral;
- sarcina;
- sexul şi vârsta (până la 40 ani este mai frecventă la femei, apoi la bărbaţi, în relaţie cu dezvoltarea hiperplaziei de prostată);
- leziuni renale preexistente;
- diabetul zaharat;
- imunosupresia, imunodeficienţa.

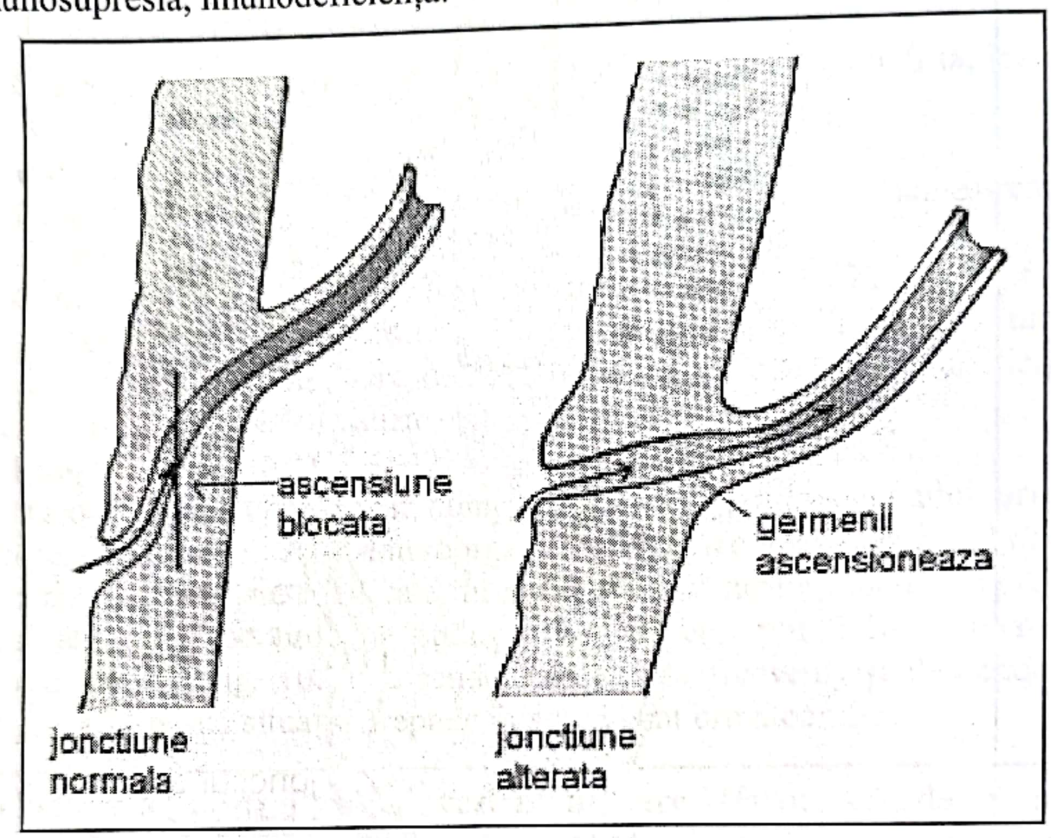


Fig. 10.8. Joncţiunea vezico – ureterala (modificată după Cotran et al 1999)

Morfopatologie

Macroscopic, în pielonefrita acută ascendentă, pe suprafaţa rinichiului se constată abcese coalescente, care în situaţia refluxului sunt mai frecvente la polii renali. Pe suprafaţa de secţiune se identifică abcese corticale şi striuri purulente convergente spre papile. Mucoasa pielocaliceală este congestivă, granulată, acoperită de exudat purulent.

În pielonefrita acută descendentă, suprafaţa renală prezintă numeroase abcese mici, cu margini hiperemice, diseminate (denumite abcese pioemice).

Microscopic, în stadii iniţiale, inflamaţia purulentă este localizată interstiţial. Ulterior, interesează tubii, cu formare de abcese şi distrucţie tubulară. Prin tubi, polimorfonuclearele neutrofile se extind la tubii colectori şi determină formarea cilindrilor leucocitari, care se identifică la examenul de urină. Glomerulii sunt rezistenţi, de obicei nefiind afectaţi.

Complicaţii

- **Necroza papilară** este o complicaţie care apare în special la diabetici şi în caz de obstrucţii. Este mai frecvent bilaterală, poate afecta una sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

toate piramidele renale. Macroscopic, pe suprafața de secțiune, 2/3 distale ale papilei prezintă necroză cenușie. Microscopic, este o necroză de coagulare, cu păstrarea limitelor celulare și infiltrat leucocitar la margini.

- **Pionefroza** se caracterizează prin exudat purulent care umple ureterul și sistemul pielo-caliceal. Este favorizată de obstrucțiile complete ale tractului urinar.

- **Abcesul perinefretic** presupune extensia exudatului purulent prin capsula renală la țesutul perirenal.

Tratament și prognostic

Cu tratament antibiotic adecvat, evoluția este favorabilă, spre vindecare. Este importantă identificarea unor factori favorizanți care trebuie îndepărtați

- **Pielonefrita cronică**

Pielonefrita cronică se caracterizează prin inflamație tubulo-interstițială cronică și fibroză, cu afectarea sistemului pielo-caliceal. Reprezintă una dintre cele mai importante cauze de insuficiență renală cronică. În evoluție, pacienții pot dezvolta hipertensiune arterială, aceasta, la rândul ei, amplificând leziunile renale.

Există două forme de pielonefrită cronică:

- pielonefrita cronică de reflux este cea mai frecventă. Refluxul vezico-ureteral predispune la inflamații acute recurente, cu producerea fibrozei. Apare în special la copii, cu afectare progresivă a funcției renale. Refluxul poate fi unilateral sau bilateral.

- pielonefrita cronică obstructivă, în care se produc episoade recurente de infecție renală, datorită obstrucției în calea evacuării pielo-caliceale. Obstrucția poate fi localizată oriunde pe tractul urinar, putând fi de natură anatomică sau calculoasă.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii prezintă cicatrice deformante (deformări asimetrice când sunt bilaterale), care deprimă suprafața renală. Calicele sunt distorsionate, iar papilele renale sunt fibrozate. Parenchimul renal este atrofiat. Cicatricele deformante sunt localizate în special la nivelul polilor renali (fig. 10.9).

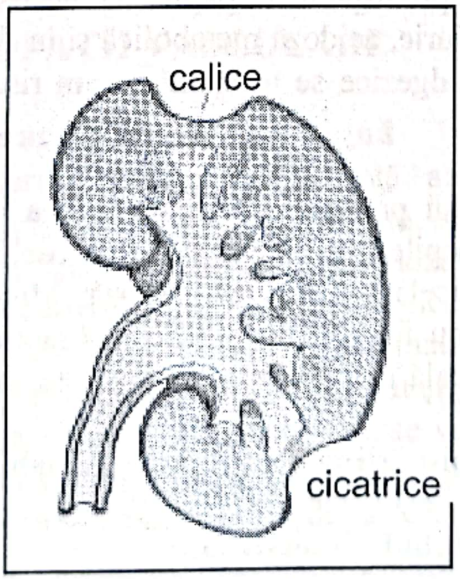


Fig. 10. 9. Pielonefrită cronică (după Cotran et al 1999)

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, tubii atrofiați alternează cu tubi dilatați, cu cilindri hialini în interior (aspect de tiroidizare a rinichiului). Interstițiul este fibrozat și infiltrat cu celule inflamatorii cronice, aspecte care se găsesc și în jurul mucoasei caliceale. Periglomerular se produce fibroză.

Prognostic

Evoluția este cronică. Dacă afectarea este bilaterală, progresiv sunt interesați și glomerulii, în cazuri severe soldându-se cu deces prin uremie.

O formă rară este pielonefrita xantogranulomatoasă, caracterizată morfologic prin acumulare de macrofage spumoase, plasmocite, limfocite și PMN, uneori cu celule gigante multinucleate. Este o formă des asociată obstrucției și infecției cu Proteus. Macroscopic poate fi confundată cu tumori datorită aspectului de noduli mari, de culoare portocalie

- **Nefrite tubulo-interstițiale induse de medicamente și substanțe toxice**

○ **Nefrita interstițială acută indusă medicamentos**

Acest tip de nefrită se produce după 2-3 săptămâni de la expunerea la un agent medicamentos, manifestându-se cu febră, hematurie, proteinurie și uremie. Poate apare după administrare de penicilamine, rifampicină, fenilbutazonă, etc. Morfopatologic, se caracterizează prin edem interstițial și infiltrat inflamator cu limfocite, eozinofile, macrofage. Tubii pot prezenta leziuni degenerative epiteliale sau necroză. Mecanismul de producere este o reacție imună la medicamentul administrat. La întreruperea administrării, inflamația retrocedează.

○ **Nefropatia prin abuz de analgezice**

Este determinată de administrarea cronică de fenacetinamină. Se manifestă ca o nefrită tubulo-interstițială cronică, asociată cu necroză papilară. Fenacetinamina acționează, atât prin legare covalentă la celulele tubulare, cât și prin stres oxidativ. Aspirina acționează potențator, prin inhibarea vasodilatației induse de prostaglandine, predispunând papila la necroză. Pacienții prezintă insuficiență tubulară cu poliurie, acidoză metabolică și în final insuficiență renală cronică. Nefropatia prin analgezice se asociază cu un risc crescut de carcinom urotelial.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii prezintă arii deprimate la nivel cortical (datorită atrofiei corticale deasupra papilelor necrotice). Spre deosebire de diabetul zaharat, nu toate papilele sunt în același stadiu de necroză. Microscopic, se identifică necroză totală sau focală, cu fragmentarea papilei. Fragmentele rezultate pot fi excretate în urină. În corticală se constată tubi atrofiați sau dispăruți, fibroză și inflamație cronică.

Întreruperea administrării poate conduce la stabilizarea funcției renale sau cel puțin, la ameliorarea ei.

○ **Alte nefropatii tubulo-interstițiale**

► **Nefropatia uratică**

Nefropatia uratică se asociază hiperuricemiei, putând avea următoarele forme de manifestare:

Scanned with OKEN Scanner

- *nefropatia uratică acută*, care se caracterizează morfologic, prin obstrucția tubilor datorată precipitării de cristale de acid uric şi clinic, prin sindrom de insuficiență renală acută. Este deseori precipitată de chimioterapia utilizată în limfoame sau leucemii, datorită distrucțiilor nucleare cu eliberarea consecutivă de acizi nucleici;
- *nefropatia uratică cronică (gutoasă)*, în care se produc depozite birefringente de cristale aciculare în tubi (distali şi colectori) şi în interstițiu. Depozitele de urați sunt înconjurate de celule gigante de corp străin şi fibroză („tof gutos"). Obstrucția cronică tubulară conduce la atrofie şi fibroză corticală. Evoluția clinică este insidioasă. Acest tip se produce în condiții de hiperuricemie persistentă, cum se întâmplă în gută.
- *nefrolitiaza uratică* poate să apară atât în forma acută, cât şi în cea cronică şi se caracterizează prin formare de calculi de acid uric.

► **Nefrocalcinoza**

Nefrocalcinoza reprezintă o complicație renală a hipercalcemiei (ex. în hiperparatiroidism, tumori osoase metastatice, etc.). Se caracterizează prin calcificări metastatice focale. Clinic, pacienții dezvoltă progresiv IRC.

Morfopatologic se evidențiază depozite intracelulare de calciu şi obstrucția tubilor prin resturi celulare calcificate. Aceasta conduce la atrofia nefronilor, inflamație cronică nespecifică interstițială şi fibroză.

► **Mielomul multiplu**

În cursul evoluției mielomului se produce frecvent şi o afectare renală. Morfopatologic, în tubi apar cilindri proteici amorfi (proteina *Bence-Jones*) înconjurați de celule gigante multinucleate. Epiteliul tubular adiacent cilindrilor este necrozat, iar țesutul interstițial este infiltrat cu celule inflamatorii mononucleate. Mielomul multiplu se poate complica cu hipercalcemie şi nefrocalcinoză sau hiperuricemie şi nefropatie uratică.

Clinic, pacienții prezintă insuficiență renală lent progresivă şi mai rar, insuficiență renală acută.

10.3 NEFROPATII VASCULARE

10.3.1. Nefroangioscleroza benignă

Nefroangioscleroza benignă reprezintă afectarea renală din cursul hipertensiunii arteriale benigne, (esențială sau secundară), fiind rezultatul sclerozei arteriolelor şi arterelor mici, cu stenozarea lumenului şi ischemie parenchimatoasă consecutivă. Aspectele morfologice caracteristice sunt:

- depunerea de hialin (proteine plasmatice) în pereții arteriolelor aferente, ca rezultat al cifrelor presionale moderat şi persistent crescute. Peretele arteriolar se va îngroşa şi consecutiv, lumenul se va stenoza (arterioloscleroză hialină). Ca rezultat al ischemiei cronice, capilarele glomerulare se vor colaba şi glomerulii vor prezenta diferite grade de scleroză şi hialinizare (până la hialinizare totală), tubii se vor atrofia, vor dispare şi vor fi înlocuiți ci cicatrice

Scanned with OKEN Scanner

fibroase. Leziunile nu sunt uniforme, unii nefroni, care nu sunt afectați, se vor hipertrofia compensator, iar tubii lor se vor dilata;

- arterele interlobulare şi arcuate au lumenul stenozat datorită hipertrofiei mediei şi proliferării miofibroblastice intimale (hiperplazie fibroelastică).

Macroscopic rinichiul este atrofiat (datorită atrofiei corticale), palid, cu suprafața externă fin granulată.

10.3.2. Nefroangioscleroza malignă

Nefroangioscleroza malignă reprezintă leziunea renală din cursul hipertensiunii arteriale maligne. Aceasta poate apare la persoane anterior normotensive, mai frecvent însă, este precedată de hipertensiune arterială benignă esențială sau secundară (deseori de origine renală).

Patogenie

Ca efect al hipertensiunii arteriale se produce o creştere a permeabilității arteriolare pentru proteine plasmatice, inclusiv fibrinogen, la care se asociază leziuni endoteliale şi agregare plachetară. Rezultatul acestor procese, va fi necroza fibrinoidă a arteriolelor şi tromboză. Prin eliberare de factori de creştere se va produce proliferarea celulelor musculare netede (determinând aspectul de arterioloscleroză hiperplastică), ceea ce va contribui la accentuarea stenozei lumenului vascular. Ischemia renală va stimula sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu agravarea vasoconstricției renale, retenție de sodiu şi amplificarea hipertensiunii.

Morfopatologie

Două aspecte sunt caracteristice nefroangiosclerozei maligne:

- Arteriolita necrotizantă, caracterizată prin depunere de fibrină în peretele arteriolelor aferente (material intens eozinofil, granular, identificat specific prin tehnici imunohistochimice), asociată cu infiltrat inflamator. Consecutiv acestui proces, se produc stenoze ale lumenului şi rupturi ale pereților.

- Arterioloscleroza hiperplastică, determinată de proliferarea celulelor musculare netede, cu depunere de fibre de colagen în straturi concentrice (aspect de "foi de ceapă") la nivelul arterelor interlobulare şi a arteriolelor.

Ca rezultat al acestor procese, glomerulii pot suferi necroză şi infiltrat inflamator (glomerulită necrotizantă).

Distal vaselor afectate, se produc leziuni ischemice grave cu atrofie şi infarcte.

10.4. TUMORILE RENALE

Tumorile renale benigne nu au o semnificație deosebită, neafectând funcția renală, motiv pentru care deseori sunt descoperite accidental. Importante sunt tumorile maligne, reprezentate de tumora Wilms, carcinomul renal şi carcinomul tranzițional al pelvisului renal.

Scanned with OKEN Scanner

10.4.1. Tumora Wilms (nefroblastomul)

Tumora Wilms este o tumoră embrionară mixtă, derivată din metanefrosul primitiv. Reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă primară la copii, cu un vârf de incidență la 1-4 ani.

Patogenie

Tumora Wilms se asociază cu diferite alterări genetice, deosebit de importante fiind mutațiile genei WT1 (gena *"asociată tumorii Wilms"*), genă exprimată în rinichi în timpul dezvoltării fetale. Pacienții cu sindrom *WAGR* (aniridie, anomalii genitale, retard mental) au un risc crescut de dezvoltare a tumorii Wilms şi prezintă deleții ale cromozomului 11 p13 în apropierea locusului genei WT1. Un alt grup de pacienți cu risc crescut este reprezentat de cei cu sindrom *Denys-Drash* (disgenezie gonadală şi nefropatie), care prezintă de asemenea, modificări genice ale cromozomului 11 p13. Risc crescut de tumoră Wilms prezintă şi copiii cu sdr. *Beckwith-Wiedemann* (hipertrofii viscerale, hemihipertrofie, chisturi medulare renale, citomegalie suprarenaliană) asociat modificărilor cromozomului 11 p15.5 (gena *WT2*).

Nefroblastomatoza (focare non-neoplazice constituite din elemente nefrogenice imature) reprezintă o leziune preneoplazică.

Clinic, pacienții se prezintă la internare cu masă tumorală abdominală, hematurie, dureri abdominale, uneori ocluzie intestinală, hipertensiune, edem al membrului inferior. Terapia combinată, (chirurgicală, radioterapie, chimioterapie) are rezultate favorabile, cu supraviețuiri pe termen lung în peste 90% din cazuri.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt:

- vârsta peste 2 ani;
- invazia capsulei, extensia venoasă, metastazele la distanță;
- morfologic, lipsa diferențierii glomerulare şi tubulare cu predominanța blastemului renal, pleomorfismul şi mitozele atipice;

Morfopatologie

Macroscopic, tumora are dimensiuni mari, este bine delimitată, mai frecvent unică (uneori poate fi multifocală, bilaterală). Pe suprafața de secțiune, are culoare cenuşie, cu arii de hemoragie, necroză şi transformări chistice.

Microscopic, se caracterizează prin aspect trifazic, cu combinații ale elementelor din blastemul renal, stromale şi epiteliale. Elementele epiteliale, reprezentate de glomeruli şi tubi abortivi se găsesc într-o stromă sarcomatoasă fuziformă, imatură, care uneori poate conține componente heterologe: mușchi neted, cartilaj, țesut adipos.

10.4.2. Carcinomul renal (hipernefrom, carcinom renal cu celule clare, adenocarcinom renal)

Carcinomul renal cu celule clare reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă primară renală diagnosticată la adult. Tumora are o preponderență masculină şi o incidență mai mare în decada 60-70 ani. Are originea în epiteliul tubular fiind deci un adenocarcinom.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie

Dintre factorii de risc, cel mai bine documentat este fumatul. Alți factori implicați sunt: obezitatea, stimularea estrogenică, hipertensiunea, insuficiența renală, bolile chistice renale dobândite, expunerea la diferite substanțe precum azbestul, metalele grele. Majoritatea cazurilor sunt sporadice, există însă și cazuri familiale asociate cu modificări genetice (ex. pacienții cu sindrom *von Hippel-Lindau* au un risc crescut pentru dezvoltarea acestei tumori).

Clinic, se prezintă cu dureri în unghiul costo-vertebral, masă tumorală palpabilă în flanc și hematurie. Se poate asocia cu sindroame paraneoplazice: hipercalcemie, hipertensiune, policitemie, sdr. *Cushing*. Frecvent, în momentul diagnosticului, are dimensiuni mari (peste 10 cm diametru) sau a metastazat. Tratamentul este chirurgical (nefrectomie). Extensia perinefretică sau invazia venei renale afectează prognosticul, supraviețuirea la 5 ani reducându-se la 15-20%.

Morfopatologie

Macroscopic, se prezintă ca mase tumorale proeminente, dezvoltate din cortexul renal, de culoare galbenă, cu arii de necroză și hemoragie. La periferie, parenchimul renal este comprimat, dând impresia unei false încapsulări. Este localizată mai frecvent la polii renali.

Microscopic, celulele tumorale sunt rotunde sau poligonale, cu citoplasma clară, încărcată cu lipide și glicogen. Celulele se dispun în plaje solide, cordoane sau tubi. Mai rar, celulele pot avea dispoziție papilară (carcinom renal papilar) sau au o citoplasmă palid eozinofilă cu halou clar perinuclear (carcinom renal cromofob).

În mod caracteristic, tumora metastazează larg înainte de primele simptoame, în pulmon, os, ganglioni limfatici, ficat, suprarenale, creier. Are tendința de a invada vena renală, putându-se prelungi până la nivelul cordului drept.

10.4.3. Carcinomul tranzițional

Carcinomul tranzițional se dezvoltă la nivelul pelvisului renal și este similar celui de la alte nivele ale tractului urinar, motiv pentru care este descris la patologia căilor urinare inferioare.

10.5. UROPATIA OBSTRUCTIVĂ

Obstrucțiile căilor urinare, începând de la nivelul bazinetului și al calicelor, până la nivel uretral pot fi de natură diversă:

- anomalii congenitale;
- calculi;
- hiperplazia nodulară a prostatei;
- tumori intrinseci sau extrinseci;
- inflamații (ureterită, prostatită, uretrită);

Scanned with OKEN Scanner

- papile fragmentate, cheaguri sanguine;
- uterul gravid;
- prolapsul uterin;
- prin tulburări funcţionale (neurogen).

Obstrucţia va determina stază urinară, cu acumularea urinei în amonte, dilatarea bazinetului şi a calicelor şi atrofia prin compresiune a parenchimului renal (hidronefroză). Sunt favorizate infecţiile urinare, cu posibilitatea afectării renale.

10.5.1. Urolitiaza

Calculii urinari pot fi localizaţi oriunde pe traiectul urinar, cu predilecţie în sistemul pielo-caliceal şi vezica urinară. Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi, incidenţa maximă fiind la 20-30 ani.

Cauze

După compoziţia chimică se descriu 4 tipuri de calculi:

- cei mai frecvenţi (75%), sunt cei formaţi din săruri de calciu (oxalaţi, fosfaţi);
- în 15% din cazuri sunt alcătuiţi din fosfat amoniacal de magneziu;
- acid uric;
- cistină.

Toţi calculii conţin şi o matrice organică.

Cea mai frecventă cauză o constituie creşterea concentraţiei urinare a diverşilor constituenţi. Uneori există o predispoziţie ereditară prin erori înnăscute de metabolism: hiperoxalurie, cistinurie, gută, etc.

Alţi factori favorizanţi sunt:

- Modificările de pH urinar. Astfel, urina alcalină din prezenţa infecţiei cu Proteus favorizează formarea calculilor de fosfat amoniacal de magneziu, urina cu pH sub 5,5 predispune la formarea calculilor de acid uric.
- Scăderea volumului urinar, prin hiperconcentrarea sărurilor.
- Infecţiile bacteriene.

Clinic, calculii mici, care migrează în ureter, determină colică ureterală, hematurie şi obstrucţie cu dezvoltarea hidronefrozei. Calculii mari rămân cantonaţi în bazinet, fiind asimptomatici sau manifestându-se prin hematurie.

Morfopatologie

Calculii sunt de cele mai multe ori unilaterali. Când se formează în bazinet, tind să fie multipli, mici, cu diametru de 2-3 mm. Prin depunere progresivă de săruri, calculii se pot mări, căpătând un aspect ramificat (calculi coraliformi). Prezenţa calculilor în sistemul pielocaliceal predispune la infecţii care se pot complica cu pionefroză sau abces perirenal. Calculii migraţi şi blocaţi în ureter determină obstrucţie cu dilatarea ureterului (megaureter) şi hidronefroză. În vezica urinară, calculii pot atinge dimensiuni mari, sunt sferici, laminaţi. În ariile de mataplazie scuamoasă produse sub efectul iritativ cronic al calculilor, poate apare un carcinom scuamocelular.

Scanned with OKEN Scanner

10.6. PATOLOGIA CĂILOR URINARE INFERIOARE

10.6.1. Infecţiile căilor urinare inferioare

Sunt produse, de obicei, de bacili coliformi Gram negativ (*E. coli, Proteus, Klebsiella)*, fiind mai frecvente la femei (favorizate de uretra care este scurtă, dreaptă şi largă). La bărbat, sunt favorizate de anomaliile anatomice ale căilor urinare şi de staza urinară consecutivă obstrucţiilor.

Clinic, se manifestă prin dureri hipogastrice, poliurie, disurie, piurie. De cele mai multe ori infecţiile rămân cantonate la nivelul uretrei (uretrită) şi vezicii urinare (cistită). Staza favorizează ascensiunea germenilor, cu producerea de ureterite, pielite (inflamaţia bazinetului şi calicelor) şi pielonefrite acute. La nivel vezical, inflamaţia acută poate fi purulentă, hemoragică, uneori ulcerativă. Cistita cronică se asociază cu infiltrat inflamator cu celule mononucleate şi îngroşarea fibroasă a peretelui vezical. Complicaţiile cele mai importante sunt pionefroza, abcesul perinefretic şi necroza papilară.

10.6.2. Tumorile căilor urinare

Majoritatea tumorilor căilor urinare au originea în epiteliul tranziţional (tumori uroteliale sau tranziţionale). Aspectele clinico-evolutive şi morfologice permit identificarea următoarelor forme:

- **Papilomul tranziţional** este o tumoră benignă, rară, mai frecventă la tineri. Este solitară, de dimensiuni mici, cu pedicul de implantare. Microscopic se caracterizează prin proiecţii digitiforme subţiri, constituite din axe conjunctivo-vasculare acoperite de epiteliu tranziţional tipic. Tratamentul constă în extirpare chirurgicală. De obicei nu recidivează.
- **Carcinomul tranziţional** este deseori multifocal, cu tendinţă la recidivă. Are acelaşi aspect la orice nivel al căilor urinare. În etiologie sunt incriminate substanţe carcinogene din mediu, eliminate urinar (coloranţi anilinici, metaboliţi ai triptofanului, produşi din fumul de ţigară) sau iritaţii mecanice, paraziţi.

Clinic, se manifestă prin hematurie nedureroasă.

Morfopatologie

Macroscopic, tumorile pot avea aspect papilar sau infiltrativ, în plăci. Sunt mai frecvent localizate în regiunea trigonului vezical.

Microscopic, epiteliul tranziţional este proliferat, celulele au diferite grade de atipie. Sunt recunoscute trei grade histologice:

- **Gradul I**: macroscopic tumora are aspectul unui papilom. Microscopic, axe conjunctivo-vasculare sunt acoperite de celule tranziţionale uniforme dispuse pe cel mult 7-10 straturi. Necroza este absentă. Rar devine invazivă, supravieţuirea la 10 ani depăşind 98%. Tumora este considerată cu "*potenţial malign redus*".

- **Gradul II**: tumora are tot aspect papilar, proliferarea celulară este însă mai accentuată, grosimea epiteliului depăşeşte 15-20 straturi. Nucleii sunt mai

Scanned with OKEN Scanner

voluminoşi, hipercromatici; mitozele sunt în număr variabil. Tumora are o "*malignitate redusă*".

- **Gradul III**: macroscopic tumora este infiltrativă, plată sau cu aspect sesil, conopidiform. Prezintă arii de necroză şi ulceraţie. Microscopic, celule cu atipii severe şi numeroase mitoze sunt dispuse în mase solide, neregulate. Tumora prezintă "*malignitate înaltă*".

Prognosticul este dependent de gradul histologic şi de stadiul clinic. Cu cât tumora este mai puţin diferenţiată, cu atât prognosticul este mai rezervat. În raport cu extensia invaziei locale şi cu prezenţa metastazelor, carcinomul tranziţional prezintă 5 stadii:

Stadiul 0 – carcinom in situ, limitat la mucoasă (CIS);
Stadiul A – carcinom superficial invaziv (în submucoasă);
Stadiul B – carcinom invaziv în pătura musculară;
Stadiul C – invazie în ţesuturile perivezicale şi ganglionii limfatici locali;
Stadiul D – prezenţa metastazelor la distanţă.

Metastazarea se realizează pe cale limfatică şi hematogenă.

Carcinomul tranziţional are aspecte asemănătoare şi în alte localizări (bazinet, ureter, uretră).

Mai rar, la nivelul căilor urinare pot apare alte tipuri de tumori maligne:

- **Carcinomul scuamocelular** este mai frecvent la nivel vezical şi bazinetal. Are originea în epiteliul metaplazic asociat calculilor sau, în anumite zone geografice, infecţiilor parazitare (schistosomiază);

- **Adenocarcinomul** are originea în resturi de *uraca*. Este localizat la nivelul domului vezical. Tumora este obişnuit bine diferenţiată, celulele tumorale formând structuri glandulare cu hipersecreţie de mucine. O condiţie favorizantă este extrofia de vezică.

- **Sarcoamele** sunt foarte rare. Dintre acestea, mai frecvent este sarcomul botrioid, cu aspect identic celui localizat la nivel vaginal.

10.7. MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE RINICHIULUI ŞI CĂILOR URINARE

• **Malformaţiile congenitale renale** sunt frecvente şi deseori asociate cu alte boli congenitale. Malformaţiile renale pot fi ereditare, mai frecvent însă sunt dobândite, rezultat al unei tulburări de dezvoltare în viaţa intrauterină.

► **Agenezia** semnifică lipsa de formare a unuia sau ambilor rinichi. Când este bilaterală este incompatibilă cu supravieţuirea.

► **Hipoplazia** poate fi unilaterală sau bilaterală. De obicei este unilaterală. Când este bilatererală, clinic se va asocia cu insuficienţă renală în primii ani de viaţă. Trebuie deosebită de atrofie (în hipoplazia adevărată, numărul lobilor şi piramidelor renale este redus. Hipoplazia favorizează infecţiile (ex. tuberculoza renală).

► **Rinichiul în potcoavă** se produce prin fuziunea celor doi rinichi la nivelul polilor superiori sau inferiori. Conexiunea se realizează prin ţesut fibros

Scanned with OKEN Scanner

sau parenchim renal. Este o anomalie depistată frecvent în mod accidental la necropsie, deoarece nu afectează funcția renală.

► **Rinichiul ectopic** se referă la o localizare anormală a rinichiului, mai frecvent la nivelul pelvisului. Funcția renală este normală, dar poziția joasă a rinichiului poate determina sinuozități ale ureterelor și un grad de obstrucție în calea fluxului urinar.

► **Leziunile chistice renale** pot fi dobândite sau congenitale (ereditare sau nu). Unele pot să determine insuficiență renală cronică. În această categorie se înscriu:

○ **Chisturile renale simple** nu sunt congenitale, putând rezulta în urma unor procese inflamatorii asociate cu fibroză, care vor determina dilatarea nefronului proximal. Incidența lor crește cu vârsta. Nu determină o simptomatologie clinică, dar atunci când sunt de dimensiuni mari, devin palpabile, ridicând problema diagnosticului diferențial cu tumori. Chisturile pot fi unice sau multiple, au un perete transparent și conțin urină.

○ **Rinichiul polichistic de tip adult** este o boală ereditară cu transmitere autosomal dominantă. Transformarea chistică afectează inițial numai unele porțiuni din nefron, motiv pentru care boala este clinic asimptomatică până la 40-50 ani, după care se manifestă prin insuficiență renală cronică, hematurie, dureri, masă palpabilă în flancuri.

Rinichiul polichistic este determinat de mutații ale următoarelor gene:

- gena PKD1 de pe cromozomul 16p13.3 care codifică pentru o proteină numită "policistina 1"; această genă are rol supresor, mutațiile ei antrenând hiperplazia celulelor epiteliale tubulare (policistina este implicată în proliferarea și diferențierea celulară tubulară). Această asociere genică se identifică în majoritatea cazurilor;

- gena PKD2 de pe cromozomul 4q13-23, care codifică proteina "policistină2; aceasta interacționează frecvent cu policistina1;

- gena PKD3, cu secvență și funcții necunoscute.

Mutațiile acestor gene afectează interacțiunile celulă-celulă și celulă-matrice, ceea ce va determina alterarea creșterii și diferențierii tubulare, cu producerea chisturilor. Dezvoltarea progresivă a acestora va produce leziuni vasculare, inflamație interstițială și fibroză.

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii sunt mult măriți de volum, prezentând numeroase chisturi de dimensiuni mari, care conțin urină, frecvent amestecată cu sânge.

Microscopic, nefronii neafectați sunt progresiv comprimați; interstițiul renal este infiltrat cu celule inflamatorii cronice și fibrozat.

Boala polichistică renală se asociază deseori cu dezvoltarea chisturilor și în alte localizări: ficat, pulmon, pancreas. Frecvent, pacienții prezintă și anevrisme *berry* cerebrale.

○ **Rinichiul polichistic de tip infantil** este o boală ereditară cu transmitere autosomal recesivă. Clinic, se manifestă prin insuficiență renală, la nou născut sau copilul mic.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie

Macroscopic, rinichii sunt măriți de volum, cu suprafața externă netedă. Pe suprafața de secțiune, se constată numeroase chisturi mici la nivel cortical şi medular (tubi colectori dilatați), cu aspect alungit, perpendiculare pe suprafața corticală.

Poate fi asociat cu chisturi hepatice şi fibroză hepatică congenitală.

○ **Boala chistică medulară** are două forme:

- **Rinichiul spongios medular** este descoperit, de obicei, în mod întâmplător, la adult, iar funcția renală nu este afectată cât timp nu se complică cu pielonefrită. Morfopatologic, se caracterizează prin dilatarea canalelor colectoare în medulară, cu producerea de chisturi de dimensiuni reduse. Patogenia nu este cunoscută.
- **Nefronoftizia** debutează în copilărie. Se manifestă clinic rin poliurie, polidipsie, pierdere urinară de sodiu şi acidoză tubulară. Progresiv, se produce insuficiență renală cronică. Rinichii sunt de dimensiuni reduse. În medulară există un număr variabil de chisturi, tubii corticali sunt atrofiați, iar interstițiul este fibrozat. Importante pentru afectarea funcției renale sunt leziunile tubulointerstițiale corticale.

○ **Displazia chistică renală** poate fi unilaterală sau bilaterală, fiind datorată unei diferențieri anormale a metanefrosului. Macroscopic, rinichii sunt măriți, cu aspect multichistic. Microscopic, alături de nefroni normali, se constată alții, cu ducte imature, În mod caracteristic, se asociază prezența de țesut mezenchimal nediferențiat şi țesut mezodermic heterolog (cartilaj). Când este unilaterală, funcția rinichiului controlateral este normală. Forma bilaterală evoluează progresiv spre insuficiență renală. Deseori se asociază cu alte malformații ale tractului urinar inferior.

○ **Boala chistică asociată dializei** este dobândită şi se caracterizează prin chisturi multiple, de diferite dimensiuni, cu localizare corticală şi medulară. Formarea lor este secundară obstrucției tubulare prin precipitarea oxalaților, sau fibrozei interstițiale. O complicație gravă poate fi dezvoltarea carcinomului tranzițional la nivelul pereților chisturilor.

• **Malformații congenitale ale tractului urinar**

Aceste malformații sunt deseori componente ale unor sindroame malformative complexe. Cele mai importante sunt:

► **Ureterele duble** au o semnificație redusă. Pot însă favoriza refluxul vezico-ureteral.

► **Megaureterul** se asociază cu stază urinară, predispunând la infecții.

► **Ureterocelul** semnifică un chist în porțiunea distală a ureterului, la nivelul traversării peretelui vezical. Chistul determină obstrucție cu hidroureter şi hidronefroză.

► **Uracul persistent** se prezintă ca un traiect fistulos între vezică şi ombilic.

► **Diverticulul vezical** (pungă la nivelul peretelui) poate fi congenital, datorat unei insuficiente dezvoltări a musculaturii. Poate fi şi dobândit (ex. în caz de obstrucție uretrală).

Scanned with OKEN Scanner

► **Extrofia de vezică** este o lipsă a peretelui anterior vezical, deseori asociată cu defecte ale peretelui anterior abdominal. Sunt favorizate infecțiile recurente, care pot determina metaplazia glandulară a epiteliului tranzițional, leziune preneoplazică pentru adenocarcinomul vezical.

► **Valvulele uretrale** posterioare sunt falduri ale mucoasei care determină obstrucție și hidronefroză consecutivă. Predispun la stază urinară și infecții ascendente.

Scanned with OKEN Scanner

11 APARATUL GENITAL FEMININ

11.1. INFLAMAȚIILE GENITALE

Inflamațiile tractului genital feminin pot fi determinate de o varietate mare de microorganisme. Unele, (*Candida*, *Trichomonas, Gardnerella*) se soldează cu disconfort, dar fără urmări deosebite; altele pot avea consecințe serioase (infecția cu *Chlamydia* se poate solda cu infertilitate, *Mycoplasma* poate produce avort spontan). Frecvent calea de transmitere este sexuală.

Există şi inflamații neinfecțioase.

11.1.1. Infecțiile tractului genital inferior (vulvă, vagin, col uterin)

• ***Inflamațiile vulvare*** pot fi neinfecțioase, manifestate clinic prin prurit. În acest context se înscriu: dermatita acută de contact (dermatită alergică după utilizarea unor deodorante, detergenți), lichenul plan (care se manifestă prin papule congestive sau eroziuni), lichenul scleros (caracterizat prin atrofie epidermică şi fibroza dermului superficial), dermatite cronice secundare, datorate iritațiilor şi leziunilor de grataj. Inflamațiile vulvare infecțioase sunt determinate mai frecvent de virusuri şi fungi.

Infecția herpetică, transmisă pe cale sexuală, se manifestă prin vezicule care se transformă în eroziuni dureroase; se vindecă spontan, dar infecția poate persista latentă.

Infecția cu virus papiloma uman (HPV), transmisă tot sexual, se poate solda cu proliferări epiteliale de tipul condilomului plan sau acuminat. Ca şi pentru colul uterin, există o strânsă relație între infecția cu tipuri HPV cu risc înalt şi transformarea neoplazică. Astfel, aceste tipuri virale cunt implicate în producerea neoplaziei intraepiteliale vulvare (VIN- vulvar intraepithelial neoplasia), a carcinomului scuamocelular şi a carcinomului verucos.

Infecțiile fungice, asociate celor vaginale, sunt determinate de *Candida albicans* sau dermatofiți. Se manifestă clinic prin leucoree şi prurit, iar la nivelul mucoasei apar pete mici, albe.

Alte inflamații pot fi determinate de:

- *Chlamydia trachomatis* (limfogranulom venerian manifestat prin papule ulcerate şi adenopatie inghinală);
- *Hemophilus ducreyi* (chancroid cu papule şi noduli vulvari ulcerați însoțiți de adenopatie inghinală);
- *Treponema pallidum* (şancru sifilitic în stadiul primar, sau condilomata lata în cel secundar).

• ***Inflamațiile vaginale*** sunt determinate de aceleaşi microorganisme ca şi cele vulvare. Vaginitele infecțioase sunt transmise sexual manifestându-se

Scanned with OKEN Scanner

clinic prin leucoree. Cauzele frecvente sunt reprezentate de *Trichomonas vaginalis* (caracteristic,mucoasa vaginală are aspect de „fragă"), *Gardnerella vaginalis, Herpex simplex, Candida albicans.* Mai rar infecția poate fi gonococică, cu *Mycoplasma* sau HPV.

• ***Cervicitele acute şi cronice*** sunt cel mai frecvent determinate de microorganisme din flora endogenă vaginală, strepococi, enterococi, *E. coli*, stafilococi. Inflamațiile acute, manifestate prin eroziuni şi determinate de virusul herpetic sunt asociate cu vaginite şi vulvite. Endocervicitele cronice pot fi asociate vaginitelor cu *Trichomonas, Candida, Gardnerella*, gonococi. Inflamațiile severe determină eroziuni şi ulcerații (cervicită cronică). Majoritatea femeilor prezintă însă grade reduse de inflamație.

Aspectul important este identificarea acelor microorganisme care pot determina boală inflamatorie pelvină (BIP), complicații ale sarcinii sau care pot fi transmise pe cale sexuală.

Morfologic, cervicitele acute prezintă un exudat cu polimorfonucleare neutrofile, eroziuni şi aspecte epiteliale reactive sau de regenerare, reparare. Cervicitele acute pot fi asociate cu ulcerații, în special după traumatisme şi post-partum, sau după infecții bacteriene specifice. Glandele endocervicale pot prolifera ca răspuns la inflamație; lumenul glandei poate fi obstruat (metaplazie scuamoasă şi proliferarea epiteliului scuamos) rezultând chisturi Naboth (marker de inflamație cronică). Cervicitele cronice, cu metaplazie scuamoasă a epiteliului endocervical, sunt foarte frecvente la femeile în postmenopauză; au grade de severitate variabile.

În cervicitele cronice, infiltratul cu celule mononucleate se asociază cu necroză şi țesut de granulație. Caracterisitic, în infecția cu *Chlamidia*, în stroma conjunctivă a colului apar centri limfoizi.

Eroziunea cervicală (ectropion) presupune extinderea mucoasei endocervicale în jurul orificiului extern al colului, la nivel exocervical, unde proliferează acoperind epiteliul exocervical distrus. Epiteliul scuamos exocervical poate şi el să prolifereze, acoperind mucoasa endocervicală, proces denumit epidermizare. Celulele scuamoase pot avea originea şi în celulele de rezervă din endocervix, situație în care se produce o metaplazie scuamoasă. Toate aceste procese pot altera poziția joncțiunii scuamo-cilindrice la nivelul „zonei de transformare".

11.1.2. Boala pelvină inflamatorie (BIP)

BIP reprezintă o afectare inflamatorie, de cauză cel mai frecvent infecțioasă, a trompelor uterine (salpingită) şi a țesuturilor paratubare; poate determina fibroza şi obstrucția tubară.

Boala pelvină inflamatorie se manifestă clinic prin dureri pelvine, sensibilitate anexială, febră, leucoree. Deşi tratamentul determină retrocedarea inflamației acute, dacă epiteliul tubar a fost lezat, urmarea este infamația cronică, afectarea fiind ireversibilă.

Scanned with OKEN Scanner

Agenţii etiologici mai frecvenţi sunt gonococul, chlamidiile şi bacteriile enterice.

Morfopatologie

Gonococii determină o inflamaţie acută purulentă localizată în mucoasă şi submucoasă. Când inflamaţia interesează trompele uterine, se produce o salpingită acută purulentă care se poate complica cu salpingo-ooforită. Rezultatul poate fi formarea unui abces tubo-ovarian sau a unui piosalpinx (în această situaţie, trompa uterină este destinsă, plină cu puroi). În timp, microorganismul poate dispare, puroiul este sterilizat, rezultând un hidrosalpinx (trompă destinsă, cu pereţi atrofiaţi prin compresiune, plină cu lichid clar).

Stafilococii, streptococii şi alte microorganisme care determină infecţii puerperale produc un exudat mai puţin abundent, cu afectare redusă a mucoasei, şi inflamaţie importantă în straturile profunde. Infecţia tinde să fie difuză în perete, până la seroasă şi deseori se extinde la ligamentele largi, organele pelvine şi peritoneu. În aceste infecţii, bacteriemia este o complicaţie mai frecventă decât în cele determinate de gonococ.

Complicaţii

- peritonită;
- obstrucţie intestinală prin aderenţe;
- bacteriemie şi însămânţări secundare cu producere de endocardite, meningite, artrite supurate;
- infertilitate.

11.2. LEZIUNILE INTRAEPITELIALE ŞI TUMORILE VULVEI ŞI VAGINULUI

Cum a fost deja menţionat, exstă o relaţie patogenică dovedită între infecţia cu virusul papiloma uman (HPV) şi unele leziuni proliferative benigne sau maligne la nivelul vulvei, vaginului şi colului uterin.

11.2.1. Condilomul vulvar

Condilomul vulvar este determinat de infecţia transmisă pe cale sexuală,cu HPV tip 6. Ca aspect macroscopic, este mai frecvent condilomul plan, decât cel acuminat. Condilomul plan nu trebuie confundat cu *condilomata lata* care apare în inflamaţia sifilitică. Macroscopic, are aspectul unor mase papilare reliefate, cel mai frecvent multiple, care pot afecta şi regiunea perineo-anală, vaginul şi colul uterin. Microscopic, sunt constituite din epiteliu scuamos susţinut de axe conjunctivo-vasculare, formând proiecţii digitiforme. În mod caracteristic, apar celule scuamoase intermediare, cu amprentă de infecţie HPV, denumite koilocite (celule cu atipii nucleare minime şi halou clar perinuclear). Se asociază întotdeauna şi un infiltrat limfocitar în stromă.

La nivel vaginal este descris papilomul scuamos, cu etiologie probabil tot virală, dar mult mai rar decât la nivel cervical.

Scanned with OKEN Scanner

11.2.2. Leziuni scuamoase intraepiteliale

La nivel vulvar, leziunile intraepiteliale scuamoase formează un spectru cunoscut sub abrevierea **VIN** (*vulvar intraepithelial neoplasia – neoplazie intraepitelială vulvară)*) Dintre acestea, face parte **boala Bowen** (carcinomul *in situ*), care apare macroscopic ca o placă roşie, reliefată. Microscopic, se caracterizează prin hiperkeratoză, parakeratoză, acantoză şi celule atipice, cu mitoze anormale, în întreaga grosime a epidermului vulvar. Frecvent, se identifică HPV tipul 16. 10% din cazurile netratate progresează spre carcinom scuamocelular invaziv, riscul crescând după vârsta de 40 de ani sau în prezența stărilor de imunosupresie. Leziunile similare vaginale sunt desemnate prin abrevierea VAIN (*vaginal intraepithelial neoplasia* – neoplazie intraepitelială vaginală). Se deosebesc de cele de la nivelul colului uterin prin faptul că au originea în epiteliul scuamos nativ şi nu în epiteliul metaplazic al zonei de joncțiune scuamo-cilindrică.

11.2.3. Carcinomul scuamocelular invaziv

Carcinomul scuamocelular reprezintă 95% din tumorile maligne vulvare, interesând vârste mai înaintate. Frecvent, se asociază cu carcinom localizat la nivel cervical. Există două tipuri din punct de vedere patogenic:

- un tip care apare la vârste mai înaintate, fără legătură cu infecția HPV, asociat cu hiperplazia epitelială şi lichenul scleros. Frecvent se asociază cu mutații ale genei p53 şi are un prognostic mai rezervat;
- carcinomul femei la tinere, în relație cu infecția HPV şi precedat de VIN. Se localizează mai frecvent la nivelul labiei mari şi histologic este de cele mai multe ori bine diferențiat. O formă particulară este carcinomul verucos, care are aspect vegetant, exofitic, putând atinge dimensiuni foarte mari. Este invaziv local, dar practic nu dă niciodată metastaze. Este descris atât la nivel vulvar cât şi vaginal.

La nivel vaginal, carcinomul scuamocelular este mult mai rar decât la nivel vulvar sau cervical şi în majoritatea cazurilor este asociat cu infecția HPV. Poate avea diferite grade de diferențiere.

Mai rar, pot apare la nivel vulvar şi alte tipuri de tumori: carcinom bazocelular, carcinoame ale glandelor sudoripare, tumori benigne şi maligne melanocitare, angiomixom, ş.a. La nivel vaginal se descriu, deasemenea mai rar, adenocarcinom cu celule clare (în relație cu tratamentele cu dietilstilbestrol), adenocarcinom mucinos şi adenocarcinom endometrioid (apărut pe leziuni de endometrioză). O tumoră vaginală rară, care apare la fetițe, este rabdomiosarcomul botrioid. Acesta este denumit astfel deoarece macroscopic se aseamănă cu un ciorchine de strugure. Microscopic, constă într-o stromă mixoidă în care se găsesc celule rotunde sau fuziforme cu o citoplasmă granulară, eozinofilă (prezintă diferențiere celulară spre rabdomioblaste).

Scanned with OKEN Scanner

11.3. LEZIUNILE INTRAEPITELIALE ŞI TUMORILE COLULUI UTERIN

Tumorile benigne ale colului uterin sunt rare, majoritatea formațiunilor cervicale fiind polipi endocervicali. Mult mai rar decât la nivelul corpului uterin, pot apare leiomioame, cu aspect nodular şi care produc deformarea colului şi comprimă canalul endocervical.

11.3.1. Polipul endocervical

Polipul endocervical este o pseudotumoră frecventă, de natură inflamatorie. Macroscopic, poate fi sesilă sau pedunculată, având o extremitate globuloasă, moale, care se poate exterioriza la nivelul orificiului extern al colului uterin. Fiind extrem de fragil, sângeră uşor, punând uneori, din punct de vedere clinic, probleme de diagnostic diferențial cu tumori maligne. Microscopic, este alcătuită dintr-o stromă laxă şi glande endocervicale dilatate, uneori cu metaplazie scuamoasă şi infiltrate inflamatorii.

11.3.2. Condilomul

Infecția cu tipurile cu risc scăzut ale virusului papilomului uman (6, 11) determină uneori proliferări epiteliale scuamoase, susținute de axe conjunctivo-vasculare, denumite *condilom acuminat* (asemănătoare celor vulvare). Sunt localizate la nivelul exocervixului sau al zonei de tranziție şi sunt multiple. Frecvent, infecția virală poate determina însă leziuni nereliefate (condilom plan sau condilom inversat), care nu sunt vizibile cu ochiul liber, putând fi puse în evidență doar prin colposcopie. Histologic şi citologic (pe frotiul colorat prin metoda Papanicolaou), condilomul se caracterizează prin prezența *koilocitelor(celule scuamoase cu atipii nucleareşi halou clar perinuclear, cu condensare periferică a citoplasmei),* diagnosticul citologic fiind în această situație de CIN I (neoplazie cervicală intraepitelială de grad I) sau LGSIL („low grade squamous intraepithelial lesion"- leziune intraepitelială scuamoasă de grad redus).

11.3.3. Carcinomul cervical

Etiopatogenie

În etiopatogenia carcinomului cervical, un rol decisiv are virusul papilomului uman (HPV), agent cu transmitere sexuală. Posibilitatea implicării unui agent infecțios cu transmitere sexuală a fost intuită de mult timp datorită factorilor de risc asociați (vârsta precoce la primul contact sexual, contacte sexuale cu parteneri multipli sau cu un partener care are contacte cu alte partenere).

HPV prezintă peste 70 de tipuri, unele asociate cu un risc redus (6, 11, 42, 44), altele cu risc înalt (16, 18, 31, 33) pentru transformarea neoplazică.

Tipurile cu risc redus determină leziuni proliferative benigne (condilom).

Scanned with OKEN Scanner

Tipurile cu risc înalt sunt implicate în etiologia carcinomului. Spre deosebire de tipurile cu risc redus, care rămân episomale, la tipurile cu risc înalt, ADN-ul viral este integrat în genomul celulei gazdă. Prin intermediul produşilor oncogenelor virale E6 şi E7, este afectat ciclul celular (oncoproteina E6 accelerează degradarea genei supresor tumorale p53, iar oncoproteina E7 afectează gena retinoblasotomului şi prin aceasta, factorii de transcripţie normal sechestraţi de această genă). HPV are tropism pentru epiteliul zonei de transformare, la nivelul joncţiunii scuamo – cilindrice, loc unde se produc primele modificări. Deşi numeroase femei sunt infectate, uneori cu multiple tipuri virale, numai unele dezvoltă cancer, ceea ce a condus la concluzia că există şi alţi factori (factori cocarcinogeni) implicaţi:

- fumatul;
- multiparitatea;
- contraceptivele orale;
- istoricul familial;
- infecţiile genitale asociate;
- igiena precară.

Aceşti factori sunt încă în studiu.

Din punct de vedere histopatologic, cel mai frecvent tip este carcinomul scuamocelular.

• **Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN)**

Carcinomul cervical invaziv este precedat de leziuni cu diferite grade de gravitate, localizate strict intraepitelial, care în decursul timpului au fost diferit denumite: displazii (uşoară, moderată şi severă sau carcinom *in situ*-CIS), neoplazii intraepiteliale cervicale (CIN de grad I, II, III; CIN III fiind similar cu CIS). Actual, este propusă o clasificare mai simplă, în leziuni intraepiteliale scuamoase (SIL- „squamous intraepithelial lesions") de grad redus (LGSIL- low grade SIL, similar cu CIN I sau displazia uşoară) şi de grad înalt (HGSIL- high grade SIL, care acoperă spectrul CIN II şi CIN III).

Leziunile CIN reprezintă un continuum morfologic în care riscul de dezvoltare a carcinomului invaziv este cu atât mai mare, cu cât leziunea este mai avansată (leziunile avansate se asociază cu infecţii HPV tipuri cu risc crescut). Ele au fost clasificate în raport cu grosimea de epiteliu modificată, în:

- **CIN I** – 1/3 inferioară a epiteliului prezintă atipii celulare Leziunea include condilomul şi prezintă un risc redus de progresie spre carcinom. Corespunde displaziei uşoare sau **LGSIL**.
- **CIN II** – atipii citonucleare importante sunt extinse la 2/3 din grosimea epiteliului. Corespunde displaziei moderate sau **HGSIL**.
- **CIN III** – întreaga grosime a epiteliului este atipică. Stratul bazal este şi el dezorganizat, dar membrana bazală este indemnă, nu este depăşită. Corespunde displaziei severe sau carcinomului *in situ* (**CIS**):

Leziunile CIN pot precede dezvoltarea carcinomului scuamocelular invaziv cu 10-20 ani. Transformarea epitelială debutează la nivelul zonei de transformare, extinzându-se ulterior spre exocervix sau spre endocervix, astfel încât pot fi

Scanned with OKEN Scanner

identificate şi atipii intraepiteliale glandulare, mergând până la adenocarcinom *in situ* (ACIS). Deoarece aceste leziuni intraepiteliale nu determină modificări macroscopice şi clinice, diagnosticul este stabilit prin **examen citologic Papanicolaou (PAP test)** sau colposcopie şi confirmat prin biopsie.

Incidența carcinomului invaziv a scăzut dramatic în țările unde se practică screening-ul citologic, crescând corespunzător incidența leziunilor preinvazive, care sunt curabile.

- **Carcinomul scuamocelular**

Marea majoritate a carcinoamelor cervicale sunt de tip scuamocelular. Punctul lor de origine se află la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice în aşa numita „zonă de transformare".

După stadiul de CIS, în care întreaga grosime a epiteliului prezintă atipii cito-nucleare, urmează cel de carcinom microinvaziv, în care celulele maligne depăşesc membrana bazală extinzându-se în țesutul conjunctiv al colului, dar nu mai mult de 7mm în lărgime şi 5mm în profunzime.

Carcinomul scuamocelular invaziv

Morfopatologie

Macroscopic, carcinomul invaziv se poate prezenta sub trei forme:

- **vegetantă** (cea mai frecventă), cu aspect conopidiform, localizată în jurul orificiului extern al colului uterin;
- **ulcerată**;
- **difuz infiltrativă** (infiltrează difuz colul determinând mărirea de volum a acestuia – „col în butoiaş");

Microscopic, tipul cel mai frecvent întâlnit este carcinomul cu celule mari nekeratinizat (moderat diferențiat); alte tipuri sunt carcinomul keratinizat şi carcinomul cu celule mici (nediferențiat).

În evoluție, tumora se extinde din aproape în aproape, invadând vaginul, corpul uterin şi apoi organele pelvine de vecinătate.

Metastazele se produc pe cale limfatică în ganglionii parametriali, iliaci, hipogastrici şi ulterior obturatori, lombari, aortici, inghinali. Pe cale hematogenă apar metastaze la distanță, în pulmon şi os.

Stadializarea carcinomului cervical:

– stadiul 0 = carcinom in situ (*CIS*);
– stadiul I – limitat la col – IA1 – microscopic, minim invaziv (< 3 mm);
– IA2 – microinvaziv (< 5 mm);
– IB – > IA2, dar fără a depăşi colul;
- stadiul II – extins dincolo de col, dar fără a ajunge la peretele pelvin şi fără a interesa 1/3 inferioară a vaginului;
- stadiul III – până la peretele pelvin sau / şi 1/3 inferioară a vaginului;
- stadiul IV –extins dincolo de pelvis; interesează mucoasa vaginală, rectală sau / şi diseminări hematogene la distanță.

Prognosticul depinde de stadiul tumorii.

Tratamentul este combinat, chirurgical şi radioterapic.

Alte tipuri microscopice se pot constata în 10-25% din cazuri: adenocarcinom cervical, carcinom adenoscuamos, carcinom nediferențiat.

Scanned with OKEN Scanner

• **Adenocarcinomul** poate fi şi el precedat de leziuni preinvazive displazice şi *in situ,* detectabile prin examen citologic cervical. Frecvent, aceste leziuni sunt asociate cu infecţii cu HPV tip 18.

Macroscopic, nu prezintă particularităţi faţă de cel scuamocelular.

Microscopic, are grade variate de diferenţiere (bine diferenţiat, moderat diferenţiat, slab diferenţiat).

O variantă este carcinomul adenoscuamos (mixt), care reuneşte aspecte microscopice combinate, de carcinom scuamocelular şi adenocarcinom. Are originea în celulele de rezervă din stratul bazal al epiteliului endocervical.

Diseminarea în adenocarcinom este similară cu cea din carcinomul scuamos.

Comparativ cu carcinomul scuamocelular are tendinţa de a metastaza mai rapid în ganglionii limfatici şi este mai puţin radiosensibil, motive pentru care prognosticul este mai rezervat.

11.4. PATOLOGIA CORPULUI UTERIN

11.4.1. Endometritele

Endometritele acute sunt rare. Ele apar în general după naştere sau avort, prin reţinerea de resturi placentare. Au etiologie bacteriană (streptococi, stafilococi, clostridii, alte bacterii). Microscopic se caracterizează printr-un răspuns inflamator acut nespecific, glandele endometriale fiind infiltrate cu polimorfonucleare neutrofile. În cazuri severe, ca urmare a obstrucţiei canalului endocervical, cavitatea uterină devine plină cu puroi (piometra).

Endometritele cronice nespecifice sunt descrise la paciente cu boală inflamatorie pelvină cronică (ex. salpingite), post partum sau post abortum prin reţinerea de resturi placentare şi la purtătoare de dispozitive contraceptive intrauterine. Histologic, endometrul este infiltrat cu limfocite şi plasmocite.

Endometrita tuberculoasă este o endometrită cronică specifică produsă prin diseminări miliare de la o tuberculoză pulmonară sau prin diseminare de-a lungul conductelor naturale (trompă uterină) de la o salpingită tuberculoasă. Deoarece granuloamele se formează numai în endometrul din faza secretorie, diagnosticul morfologic poate să nu fie posibil pe biopsiile endometriale recoltate în prima parte a ciclului endometrial, indicat fiind chiuretajul bioptic endometrial premenstrual.

În 15% din cazuri nu există o cauză primară evidentă. Uneori poate fi implicată *Chlamydia.*

11.4.2. Endometrioza

Reprezintă prezenţa de glande şi stromă endometrială în localizări anormale, înafara uterului. Afectează 10% din femei.

Endometrioza poate fi localizată în ovare, ligamente uterine, sept rectovaginal, peritoneu pelvin, cicatrici de laparotomie şi mai rar vezică urinară, intestin, sac herniar.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie

Endometrioza este diagnosticată în perioada reproductivă activă (30-40 ani). Există 3 teorii patogenice prin care se încearcă explicarea prezenței endometrului în localizări anormale:

- **teoria regurgitării** susține că prin menstruație retrogradă, fragmente de endometru sunt vehiculate prin trompe, fiind însămânțate la nivelul pelvisului;
- **teoria metaplastică** conform căreia insulele endometriotice provin din epiteliul coelomic (care este și originea endometrului);
- **teoria diseminării vasculare sau limfatice** este luată în considerare deoarece ar explica prezența țesutului endometriotic la distanță, în pulmon sau ganglioni limfatici.

Morfopatologie

Țesutul endometriotic, sub influența hormonilor ovarieni, suferă modificări ciclice asemănătoare endometrului normal, cu hemoragii periodice și producerea de chisturi albastre pe suprafața peritoneală. În ovare apar chisuri mari, „șocolatii". Când este extensivă, organizarea conjunctivă a hemoragiilor determină aderențe între trompe, ovare, alte structuri.

Microscopic, se identifică glande și stromă endometrială înconjurate de hemoragie, pigment de hemosiderină și fibroză.

Adenomioza, denumită și endometrioză internă, este definită ca prezența de glande și stromă endometrială în plină grosime a miometrului, fără conexiune cu endometrul. Este frecventă și poate fi la originea durerilor din timpul ciclului menstrual.

11.4.3. Polipul endometrial

Polipul endometrial este considerat ca o proliferare glandulară endometrială exagerată, cu caracter localizat, care se produce ca răspuns la stimulul estrogenic. Macroscopic, polipul poate fi unic sau pot apare polipi multipli, cu dimensiuni diferite (1-3 cm). Uneori își pot alungi baza de implantare, ajungând la nivelul canalului cervical. Microscopic pot fi alcătuiți din endometru funcțional, asemănător celui din jur, sau mai frecvent, sunt formați din endometru hiperplazic (cu glande dilatate chistic), sensibil la estrogeni, dar nu și la progesteron. Alterările genetice pot avea și ele un rol în dezvoltarea polipilor. Clinic, pot fi asimptomatici sau pot determina hemoragii (când suferă necroză, torsiuni) și dismenoree.

11.4.4. Hiperplaziile endometriale

Hiperplaziile endometriale apar și se dezvoltă pe fondul unei hiperestrogenii absolute sau relative. În acest context, factorii de risc mai importanți sunt: obezitatea, tumorile ovariene producătoare de hormoni, terapia exogenă cu estrogeni netamponați, sdr. Stein-Leventhal.

Morfopatologie

Hiperplaziile endometriale sunt de 3 grade:

Scanned with OKEN Scanner

• **Hiperplazia simplă** (HS) este caracterizată printr-o proliferare paralelă a glandelor şi stromei endometriale. Macroscopic, endometrul este îngroşat. Microscopic, glandele sunt tapetate de celule normale, tipice şi deseori sunt dilatate chistic (hiperplazie glandulo-chistică - HGK). HS nu are risc de transformare malignă.

• **Hiperplazia complexă** (HC) se caracterizează prin proliferarea marcată a glandelor, în detrimentul stromei endometriale.

- epiteliul glandular este uneori pseudostratificat, dar nu prezintă atipii celulare;
- glandele au aspecte arhitecturale complexe, sunt ramificate;
- raportul glande / stromă este crescut;

În HC există un risc de 10% de progresie spre malignitate.

• **Hiperplazia atipică** (HA) poate avea aspect arhitectural de hiperplazie simplă sau de hiperplazie complexă, dar celulele glandulare sunt atipice. Deseori este greu de diagnosticat pe produsul de curetaj endometrial, excluderea unui adenocarcinom endometrial bine diferenţiat fiind dificilă. Absenţa invaziei stromale orientează diagnosticul spre HA.

Riscul de progresie spre carcinom este ridicat (peste 25%).

Tratamentul de elecţie este similar cu cel din adenocarcinom (histerectomie totală), dar dacă femeia este tânără, se poate încerca un tratament progesteronic agresiv, cu control histopatologic pentru a urmări rezultatele.

O clasificare mai recentă, grupează hiperplaziile în două grade: hiperplazie de grad redus (HS şi HC) şi hiperplazie de grad înalt (HA).

11.4.5. Tumorile endometriale maligne

• **Carcinomul endometrial**

Carcinomul endometrial apare cel mai frecvent în post-menopauză (55-65 ani), iar incidenţa sa este în creştere în ultimii ani.

Patogenetic se descriu două tipuri: carcinom endometrioid şi carcinom non - endometrioid.

Macroscopic, carcinoamele endometriale, indiferent de tip, au aspect polipoid localizat sau difuz.

○ **Carcinomul endometrioid** apare în relaţie cu hiperestrogenia, fiind deseori precedat sau asociat cu leziuni endometriale hiperplazice. Se caracterizează printr-o evoluţie lentă, fiind un timp îndelungat limitat la endometru, fără invazie miometrială. Microscopic, are trei grade de diferenţiere:

- gr. I (bine diferenţiat) este caracterizat prin glande dense, cu dispoziţie „spate în spate", tapetate de celule maligne;
- gr.II (moderat diferenţiat) prezintă aspecte glandulare, asociate cu arii în care celulele maligne formează plaje compacte, solide;
- gr.III (nediferenţiat) se caracterizează printr-un aspect solid al proliferării maligne, fără formare de glande.

Scanned with OKEN Scanner

În carcinomul endometrioid, deseori celulele maligne prezintă receptori pentru estrogeni şi progesteron, factor de prognostic favorabil. Prezența receptorilor este în relație directă cu gradul de diferențiere (receptorii sunt mai frecvent şi mai intens pozitivi în tumorile mai bine diferențiate) şi cu stadiul tumorii(pe măsura avansării stadiului, receptorii sunt mai rar prezenți).

Un subtip histologic al carcinomului endometrioid, este caracterizat prin asociere de metaplazie scuamoasă. Aceasta poate fi benignă (adenocarcinom cu metaplazie scuamoasă benignă sau adenoacantom) sau malignă (adenocarcinom cu metaplazie scuamoasă malignă sau carcinom adenoscuamos).

○ **Carcinomul non-endometrioid** nu este în relație cu mediul estrogenic şi nu este asociat cu leziuni hiperplazice. Aceste tumori apar la vârste mai înaintate, pe un endometru atrofic, sunt mai puțin diferențiate şi mai agresive (ex. carcinomul seros papilar, carcinomul cu celule clare). Sunt tumori receptor negative.

Stadializare

- stadiul I – tumoră limitată la corpul uterin;
- stadiul II – tumora interesează corpul şi colul uterin;
- stadiul III – tumoră extinsă dincolo de uter, dar fără a depăşi pelvisul;
- stadiul IV – tumora depăşeşte pelvisul, invadând mucoasa vezicală şi/sau rectală; prezintă metastaze la distanță.

Prognosticul depinde de:

- stadiul tumorii (rata de supraviețuire la 5 ani este de 80% pentru stadiul I, 30 – 50% pentru stadiul II şi sub 20% în stadii mai avansate); tumorile limitate la endometru sau cele care au invadat sub ½ din grosimea miometrului au un prognostic favorabil;
- tipul histologic (tumorile endometrioide au un prognostic mai bun);
- gradul histologic (cu cât este mai bine diferențiat, prognosticul este mai bun);
- prezența receptorilor hormonilor estrogeni şi progesteron reprezintă un factor de prognostic favorabil.

• **Tumori stromale endometriale**

Aceste tumori sunt mult mai rare decât adenocarcinomul. Pot fi benigne (nodul stromal benign) sau maligne. Tumorile maligne pot avea grad redus sau grad înalt de malignitate (sarcom stromal).

Sarcomul stromal cu grad redus de malignitate (denumit şi mioză stromală endolimfatică) are aspect de noduli formați din celule asemănătoare celulelor stromale, fără atipii sau cu atipii minime, fără activitate mitotică, care infiltrează miometrul. Se caracterizează prin evoluție lentă şi recidive locale, uneori la intervale lungi după intervenția chirurgicală.

Sarcomul stromal cu grad înalt de malignitate are evoluție agresivă, invadează extensiv miometrul, celulele sunt atipice, cu activitate mitotică ridicată.

Sunt tumori mai frecvente în peri- şi post-menopauză.

Scanned with OKEN Scanner

• **Tumori mixte mülleriene (mezodermice)**

Sunt tumori caracterizate prin prezența de elemente atât epiteliale, cât și stromale, fiecare putând fi cu aspect benign sau malign. Există mai multe variante, cea mai importantă fiind **tumora mixtă mezodermică malignă (carcinosarcomul)**. Aceasta apare la vârste mai înaintate și este deosebit de agresivă. Macroscopic are aspect polipoid, umplând cavitatea endometrială. Microscopic, se caracterizează prin glande și stromă maligne (elemente de adenocarcinom și de sarcom), cu pleomorfism celular accentuat și numeroase mitoze atipice. Uneori, pot coexista arii de carcinom scuamocelular. Există două subtipuri histologice: omolog (denumit astfel pentru că prezintă numai elemente derivate din endometru și miometru) și heterolog (când se asociază și țesuturi străine uterului: os, cartilaj, fibre musculare striate, țesut adipos, etc.).

11.4.6. Tumorile miometrului

• **Leiomiomul**

Leiomiomul este cea mai frecventă tumoră benignă la femei, apărând și dezvoltându-se în perioada genital activă (este estrogeno-sensibilă, având o creștere rapidă în sarcină). În post-menopauză, tumora poate regresa, se transformă fibros și se poate chiar calcifica.

Clinic poate fi complet asimptomatic sau se mainifestă prin:

- metroragii (leiomiomul submucos);
- micțiuni frecvente (prin compresie asupra vezicii urinare);
- dureri (când se produc torsiuni cu stoparea fluxului sanguin);
- afectarea fertilității prin împiedecarea nidării sau favorizarea nidării în localizări anormale. La femeile gravide pot fi cauză de avort sau hemoragii post-partum.

În raport cu localizarea în peretele uterin, leiomiomul poate fi:

- subseros (proemină pe suprafața uterului);
- intramural (dezvoltat în plină grosime a miometrului);
- submucos (proemină în cavitatea uterină).

Macroscopic, tumora este nodulară, solidă, bine circumscrisă, dar fără capsulă. Pe secțiune este alb-cenușie, cu aspect de vârtejuri. Are dimensiuni variabile, uneori este foarte voluminoasă. Poate fi unică sau multiplă (leiomiomatoză).

Microscopic, este formată dintr-o proliferare de fascicule de fibre musculare netede orientate în diferite sensuri.

Variante mai rare sunt reprezentate de leiomiomul atipic (format din fibre musculare netede cu atipii nucleare), leiomiomul celularizat și leiomiomul intravascular (leiomiom benign metastazant). Ultimul tip se caracterizează prin extinderea prin vase a unui leiomiom localizat în uter, putând ajunge la distanță, de exemplu la nivel pulmonar.

• **Leiomiosarcomul**

Leiomiosarcomul este o tumoră malignă care apare de novo din miometru sau din stroma endometrială care a suferit diferențiere musculară. Producerea prin transformarea malignă a unui leiomiom este controversată.

Scanned with OKEN Scanner

Gradul de malignitate este variabil, dependent de activitatea mitotică. Tumora are tendința la recidivă după îndepărtare chirurgicală. Poate detemina metastaze pe cale hematogenă în pulmon, os, creier.

Când tumora este bine diferențiată, distincția microscopică de un leiomiom poate fi uneori dificilă şi se bazează pe prezența atipiilor celulare, numărul de mitoze (> 10 mitoze pe câmp, în timp ce leiomioamele prezintă 0-3 mitoze pe câmp) şi prezența necrozei zonale. Tumorile cu un număr de mitoze între 3 şi 10 au un potențial malign incert.

Macroscopic, are aspect cărnos, invazivă în miometru sau vegetant, polipoid, umplând cavitatea endometrială.

11.5. PATOLOGIA SALPINGELUI

11.5.1. Inflamații

Inflamațiile trompelor uterine sunt denumite salpingite. Frecvent, boala inflamatorie pelvină debutează ca endosalpingită, cu extensia transmurală a exudatului inflamator. Aproape întotdeauna sunt determinate de infecții pe cale ascendentă, de la cavitatea uterină. Pot apare post-partum, în asociere cu endometrite, dispozitive intra-uterine, infecții cu transmitere sexuală (gonococi, *Chlamydia*, *Mycoplasma*), tuberculoză, actinomicoză.

În salpingita acută, trompa uterină este destinsă, congestionată, cu suprafața seroasă granulară. Lumenul conține puroi, iar peretele este infiltrat cu PMN. Inflamația se poate extinde, producând abcese paratubare şi tubo-ovariene. Pot apare necroze ale epiteliului de suprafață. Aderențele pliurilor mucoasei, în cazurile cronicizate, determină acumularea puroiului şi distensia consecutivă a trompei uterine (piosalpinx). Sterilizarea puroiului determină transformarea în hidrosalpinx (trompa uterină este dilatată, plină cu lichid clar). Aderențele caracteristice salpingitei cronice sunt cauză majoră de infertilitate şi sarcină ectopică (infecția cu *Chlamydia* este frecvent implicată).

Salpingita tuberculoasă se produce prin însămânțare pe cale hematogenă, de la nivelul altei localizări. Inlamația granulomatoasă a peretelui tubar determină aderențe la structuri vecine, iar în cazuri avansate trompa se transformă într-o cavitate plină cu cazeum. Inflamații cu caracter granulomatos pot apare şi în sarcoidoză sau ca reacție la corpi străini, substanțe de contrast utilizate pentru examen radiologic.

Salpingita cu *Actinomyces* apare la femei purtătoare de dispozitive intrauterine, puroiul acumulat având aspectul caracteristic granular.

În unele cazuri inflamația poate interesa salpingele, ovarul şi țesuturile parametriale, aderențele dezvoltate transformând-le într-un conglomerat de organe şi fibroză denumit „masă tubo-ovariană".

11.5.2. Tumori

Tumorile tubare sunt rare. Tumorile benigne includ tumorile adenomatoide localizate în mezosalpinx sau seroasa tubară. Adenocarcinomul este mai frecvent de tip papilar seros (cu diferențiere tubară) sau endometrioid.

Scanned with OKEN Scanner

O perioadă lungă de timp se dezvoltă în lumenul tubar şi apoi invadează stratul muscular, dar în acel moment, de cele mai multe ori, prezintă deja diseminări la nivelul abdomenului superior. De obicei este diagnosticat în stadii tardive, prognosticul fiind rezervat.

La nivelul peretelui tubar pot apare (extrem de rar) şi tumori stromale, mai frecvente fiind sarcoamele stromale şi tumorile mixte. Evoluţia acestora este foarte agresivă.

Mai frecvente decât tumorile sunt chisturile, dar acestea nu au o semnificaţie clinico-patologică deosebită.

Metastazele au de obicei originea în tumori primare de vecinătate, dar pot proveni şi de la distanţă.

11.6. PATOLOGIA OVARULUI

11.6.1. Inflamaţii

Infecţiile ovariene sunt rare, ovarele fiind rezistente la efectele abceselor tubo-ovariene din cadrul bolii pelvine inflamatorii. Când totuşi este afectat, stroma este edematoasă, infiltrată cu neutrofile, ovarul putând fi greu identificabil, dar nu distrus. Consecutiv inflamaţiei, pot rezulta aderenţe peritoneale care, atunci când acoperă ovarul, vor determina proliferarea şi metaplazia epiteliuliui ovarian de suprafaţă. Abcesele intra-ovariene propriu zise sunt rare, producerea lor fiind semnalată la femei purtătoare de dispozitive intrauterine (posibil cu *Actinomyces*) sau post-histerectomie. În aceste circumstanţe, bacteriile sunt însămânţate intraovarian în momentul ovulaţiei, când apare o breşă la nivelul suprafeţei.

Cele mai frecvente leziuni ovariene sunt chisturile funcţionale (benigne) şi tumorile.

11.6.2. Chisturile folicular şi luteal

Sunt foarte frecvente, având originea în foliculul de Graaf nerupt.

Chistul folicular are un perete format din celule tecale (frecvent luteinizate) cu, sau fără celule granuloase (care după pubertate pot fi şi ele luteinizate). În interior se acumulează un conţinut seros. De obicei nu depăşeşte 10 cm diametru. Poate fi cauză de hipersecreţie de hormoni estrogeni.

Chistul luteal (corp galben chistic) se găseşte în mod normal în ovar. Este tapetat de celule granuloase luteinizate.

11.6.3. Ovarul polichistic (sindromul Stein-Leventhal)

Acest sindrom este diagnosticat la femei tinere, asociat clinic cu infertilitate, hirsutism, obezitate, amenoree secundară. Ovarele sunt mărite de volum, chistice. Datorită hipersecreţiei de androstendion, care este convertit în estronă, se asociază cu un risc crescut de hiperplazii şi carcinom endometrial.

Macroscopic, ovarele sunt de dimensiuni mari (4-6 cm), cu o capsulă groasă, fibroasă sub care se găsesc numeroase spaţii chistice de 0,5/1,5 cm

Scanned with OKEN Scanner

diametru, pline cu lichid seros. Microscopic, la suprafaţa ovarului, capsula este îngroşată, cu ţesut fibros dens; subcapsular se găsesc numeroase chisturi foliculare (foliculi de Graaf chistici) care prezintă hiperplazia stratului tecal intern (hipertecoză foliculară).

În lichidul din chisturi şi în urină se identifică hormoni androgeni.

11.6.4 Hiperplazia stromală

Hiperplazia stromală are efect mai masculinizant decât sindromul Stein-Leventhal, putând determina virsutism. Este mai frecventă la femei în postmenopauză. Macroscopic, ovarele sunt mărite de volum, alb-cenuşii pe secţiune, fără chisturi. Microscopic, stroma ovariană este hipercelularizată, cu luteinizarea celulelor stromale. Când luteinizarea este extinsă, este uneori desemnată cu termeni ca hipertecoză sau tecomatoză difuză. Hipertecoza se poate asocia clinic cu efecte estrogenice sau androgenice, obezitate, hipertensiune şi test de toleranţă la glucoză anormal. Celulele stromale luteinizate produc androgeni. Efectele estrogenice pot apare prin aromatizarea periferică a acestora. Poate determina hiperplazii şi carcinom endometrial.

11.6.5. Tumorile ovariene

Tumorile ovariene sunt clasificate în raport cu originea lor, astfel:

► **Tumori ale epiteliului de suprafaţă** (60%)
- tumori seroase
- tumori mucinoase
- tumori cu celule tranziţionale
- tumori endometrioide, inclusiv cu celule clare şi tumori mixte mezodermice

► **Tumori derivate din celule germinale** (15-20%)
- teratoame:
  - teratom chistic matur (chist dermoid)
  - teratom solid matur
  - teratoame cu ţesuturi imature
- disgerminom
- tumora sinusului endodermic (tumora sacului yolk)
- carcinomul embrionar
- tumori mixte
- choriocarcinom negestaţional

► **Tumori ale celulelor stromale şi cordoanelor sexuale** (5-10%)
- tecoame şi fibrotecoame
- tumora cu celule granuloase
- tumora cu celule Sertoli; androblastoame
- tumora cu celule lipidice
- ginandroblastoame

Scanned with OKEN Scanner

► **Tumori metastatice** (5-10%)

► **Tumori ale epiteliului de suprafață**

Celulele epiteliului coelomic stau la originea celor mai multe tumori ovariene. Aceste tumori au în general un aspect chistic. Epiteliul coelomic se poate diferenția spre un epiteliu de tip seros tubar (celule seroase, prismatice), de tip mucinos endocervical (celule prismatice muco-secretante), endometrial sau tranziţional. Rezultatul acestor diferenţieri, va fi dezvoltarea de chistadenoame seroase sau mucinoase, tumori endometrioide şi cu celule clare sau tumori cu celule tranziţionale (tumora Brenner). Din punct de vedere evolutiv şi al aspectului histopatologic, fiecare din aceste tumori poate fi de trei categorii: benignă, de graniță (borderline) sau franc malignă.

• **Chistadenomul seros** este unilateral sau bilateral (în 30-50% din cazuri) şi poate fi unilocular (mai frecvent) sau multilocular. Dimensiunile sunt diferite, uneori pot fi foarte mari. Cavitățile chistice conțin un lichid clar, seros, iar pereții au suprafața internă şi externă netede. Când apar proiecții papilifere spre interior, tumora este „de graniță"(15% din tumorile seroase) şi în 25% din cazuri interesează ambele ovare (chistadenom seros papilifer). Epiteliul care tapetează suprafața internă a pereților chisturilor este unistratificat, cubic sau cilindric, asemănător cu cel al trompelor uterine. 25% din tumorile ovariene, sunt tumori seroase benigne. O variantă este adenofibromul care asociază elemente epiteliale de tip seros benigne cu o stromă fuziformă. Proliferarea stromală fibroblastică apare ca focare nodulare solide, albe în tumora chistică. Şi acesta poate fi benign (adenofibrom, chistadenofibrom), de graniță sau malign (adenofibrocarcinom, chistadenofibrocarcinom).

Unele tumori seroase se dezvoltă exofitic la suprafața ovarului (care nu este afectat). Acestea sunt denumite papiloame (când sunt benigne), dar pot fi şi ele cu de graniță sau maligne (adenocarcinoame seroase papilifere de suprafață).

Tratamentul constă în ovarectomie.

• **Chistadenomul mucinos** tinde să fie de dimensiuni foarte mari, deseori cu aspect multilocular. Este rar bilateral. Cavitățile chistice au un conținut gelatinos, filant. Celulele de înveliş sunt cilindrice, mucosecretante, asemănătoare celor endocervicale. Alteori epiteliul este de tip intestinal sau poate fi cu aspecte mixte. Rar, poate avea aspect papilifer (tumoră de graniță), situație în care este bilateral în 20% din cazuri.

Ruperea chisturilor determină peritonită gelatinoasă.

• **Chistadenocarcinomul papilifer** este o tumoră chistică multiloculară, mai frecvent de tip seros, decât mucinos. Deseori este bilaterală. Tumora prezintă proiecții papilifere atât pe suprafața internă, cât şi pe cea externă. Detaşarea de fragmente conduce la implante peritoneale şi ascită. Chistadenocarcinomul seros este cea mai frecventă tumoră malignă ovariană. Microscopic, constă din celule cilindrice sau cubice atipice, pleomorfe, cu dispoziție multistratificată, formând proiecţii papilifere şi arii solide, cu caracter invaziv în stroma ovariană. Chistadenocarcinomul mucinos se dezvoltă la femei

Scanned with OKEN Scanner

tinere (vârsta medie de diagnostic este de 35 de ani) şi poate ajunge la dimensiuni mari.

În tumorile de graniță seroase sau mucinoase, deşi celulele sunt atipice şi pot forma proiecţii papilifere, nu se identifică invazie stromală sau există doar arii focale de microinvazie. Deseori evoluează benign sau au o malignitate redusă, prognosticul fiind favorabil (practic asemănător cu al chistadenomului).

- **Tumorile cu celule tranziționale** sunt reprezentate de **tumora Brenner** (care poate fi benignă, de graniță sau malignă) şi de **carcinomul tranzițional**. Tumora Brenner (1-2% din tumorile ovariene) constă într-o proliferare de celule asemănătoare cu cele ale epiteliului tranzițional, într-o stromă fibroasă. Unele cazuri se asociază cu hiperestrogenie. Re un ritm lent de creştere.Celulele pot avea aspect benign sau pot prezenta diferite grade de atipie. Macroscopic, tumorile sunt solide, ferme, cu suprafața de secțiune alb-gălbuie. Când proliferarea are caracter papilifer şi celulele sunt atipice, dar invazia stromală este absentă, tumora este de graniță, iar când atipiile celulare importante se asociază cu invazie stromală, tumora este malignă.Carcinomul cu celule tranziționale de tip non-Brenner) se caracterizează printr-o proliferare de celule maligne asemănătoare carcinomului tranzițional al vezicii urinare.
- **Tumorile endometrioide** (10-25% din tumorile ovarului) sunt cel mai frecvent maligne, fiind reprezentate de carcinomul endometrioid. Acesta este identic histologic cu cel de la nivel endometrial, de cele mai multe ori bine sau moderat diferențiate, cu sau fără formare de proiecții papilare. În jumătate din cazuri există arii de metaplazie scuamoasă. De obicei tumora are aspect chistic multilocular (cu conținut hemoragic), rar cu proiecții papilifere evidente spre interior. Frecvent este bilaterală. Există şi forme benigne sau de graniță, la care ooforectomia este curativă. Tumorile endometrioide de graniță se caracterizează prin aspecte citologice de carcinom endometrioid bine diferențiat, dar fără invazie stromală.

O variantă este carcinomul cu celule clare. Acesta se caracterizează macroscopic prin aspect spongios, chistic. Microscopic, este alcătuit din celule mari, cu citoplasma clară, încărcată cu glicogen, mucine şi lipide.

Tumorile mixte mezodermice sunt rare, dezvoltându-se de predilecție în post-menopauză; sunt compuse din elemente epiteliale şi stromale, putând fi de tip omolog sau heterolog (muşchi scheletic, cartilaj), fiind considerate o variantă de carcinom endometrioid cu un prognostic foarte rezervat.

Diseminarea şi metastazarea în carcinoamele ovariene, indiferent de tipul microscopic este asemănătoare. În evoluție este afectat ovarul controlateral, cavitatea peritoneală, ganglionii limfatici para-aortici şi pelvini şi ficatul. Afectarea peritoneală se asociază cu ascită.

Stadializarea carcinoamelor ovariene

Stadiul I: tumoră limitată la ovar:

IA: limitare la un singur ovar, fără depăşirea suprafaței externe, fără ascită

IB: limitată la ambele ovare, fără depăşirea capsulei, fără ascită;

Scanned with OKEN Scanner

IC: IA sau IB cu prezența tumorii pe suprafață, depășirea capsulei sau ascită cu celule maligne;

Stadiul II: Afectare uni sau bilaterală și extensie pelvină:
IIA: afectarea uterului și /sau trompelor;
IIB: extensie la alte țesuturi pelvine;
IIC: IIA sau IIB și aspectele din IC;

Stadiul III: implante peritoneale în afara pelvisului și / sau metastaze ganglionare retroperitoneale sau inghinale; sau metastaze hepatice superficiale; sau extensie microscopică la intestinul subțire, oment;
IIIA: tumoră limitată macroscopic la pelvis, fără afectare ganglionară, dar cu extensie microscopică la peritoneul abdominal;
IIIB: implante peritoneale < 2 cm, ganglioni neafectați;
IIIC: implante peritoneale > 2 cm și / sau metastaze Ganglionare;

Stadiul IV: metastaze la distanță.

► **Tumori derivate din celule germinale**

Aceste tumori apar la vârste tinere. Sunt foarte asemănătoare cu tumorile germinale testiculare și provin din diferențierea celulelor germinale (fig.)

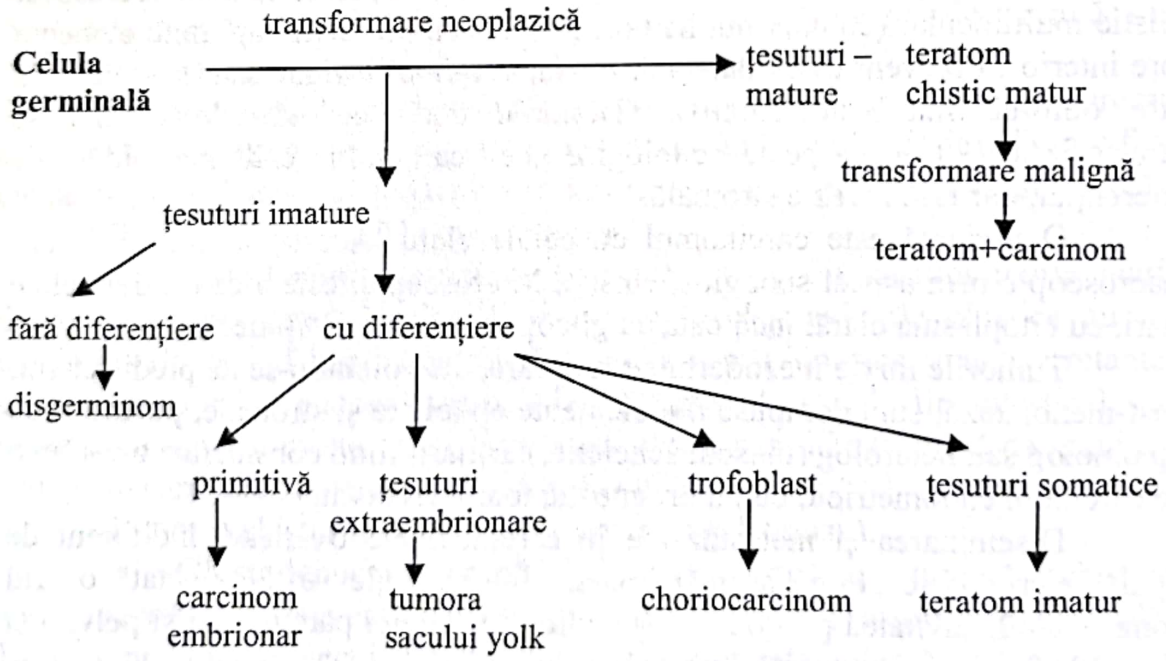


Fig. 11.1 Tipuri de tumori derivate din celule germinale (după Crum C.P, 1999)

• **Disgerminomul** este o tumoră malignă, mai frecventă la 20-30 ani, produsă de o proliferare de celule germinale primordiale (celule poligonale mari, cu citoplasmă clară și nuclei veziculoși) dispuse în cuiburi separate de

Scanned with OKEN Scanner

benzi fibroase infiltrate cu limfocite şi uneori celule gigante multinucleate. Este similară seminomului testicular. Macroscopic este solidă, moale, încapsulată, mai frecvent unilaterală. Suprafaţa de secţiune este cenuşie. Poate avea dimensiuni mari.Metastazele se produc mai frecvent în ovarul controlateral, ganglioni limfatici retroperitoneali, cavitate peritoneală.

Prognosticul depinde de stadiu; când tumora este limitată la ovar, supravieţuirea la 5 ani depăşeşte 90%. Tratamentul este chirurgical în asociere cu chimiterapie.

- **Teratoamele**
  - **Teratomul matur chistic (chistul dermoid)** este cea mai frecventă tumoră benignă ovariană (reprezintă 20% din toate tumorile ovarului). În majoritatea cazurilor este unilateral şi determină simptome în relaţie cu dimensiunile sale. Când elementele tiroidiene reprezintă peste 80% din tumoră, este denumit „struma ovarii" şi se poate asocia cu sindrom de hiperfuncţie tiroidiană. Peretele chistului este constituit din piele cu anexe, iar cavitatea (care poate fi şi multiloculară) este plină cu sebum şi fire de păr. Frecvent conţine structuri dentare, localizate la nivelul unei proeminenţe a peretelui denumită protuberanţa *Rokitansky*. Secţiuni histologice la acest nivel pot demonstra prezenţa unei mari varietăţi de tipuri tisulare. Microscopic, se identifică elemente derivate din toate cele trei foiţe embrionare.

La nivelul teratomului matur se pot produce transformări maligne, cel mai frecvent carcinom scuamocelular.

  - **Teratomul cu ţesuturi imature (malign)** constituie 1% din teratoame şi este mai frecvent la fete tinere. Este o tumoră malignă, solidă (poate fi şi cu aspect microchistic sau chistic), compusă dintr-un amestec de ţesuturi embrionare şi de tip adult. Riscul de diseminare este apreciat în raport cu gradul histologic al tumorii, bazat pe proporţia de ţesut neuroepitelial de tip embrionar în tumoră.

- **Tumora sacului yolk (sinusului endodermic)**

Este o tumoră rară, cu malignitate înaltă, diagnosticată la vârste sub 30 de ani. Tumorile cresc rapid la dimensiuni mari şi prezintă arii de necroză. Microscopic, se caracterizează prin structuri asemănătoare glomerulilor, compuse dintr-un vas central înconjurat de celule germinale situate într-un spaţiu tapetat la rândul său, de celule germinale (corpi *Schiller-Duval*). Celulele tumorale secretă *α fetoproteină* care este detectabilă în ser ca marker tumoral.

- **Carcinomul embrionar** afectează deasemenea vârstele tinere. Este o tumoră care atinge dimensiuni mari, cu o suprafaţă netedă şi cu arii de necroză şi hemoragie pe secţiune. Microscopic este asemănătoare cu tumora omologă testiculară, fiind compusă din plaje sau cuiburi de celule primitive mari. Uneori se identifică celule multinucleate sinciţiumtrofoblast-like care conţin gonadotrofină chorionică.
- **Choriocarcinomul** este ca şi tumora sacului Yolk, o tumoră rară a celulelor germinale, cu diferenţiere extraembrionară. De cele mai multe ori este asociată cu alte forme tumorale. Histologic, este identică cu tumorile placentare,

Scanned with OKEN Scanner

find compusă din trofoblast malign care secretă gonadotrofină chorionică umană, utilizată ca marker tumoral.

► **Tumori derivate din stroma cordoanelor sexuale**

Sunt tumori compuse dintr-o varietate de celule care pot da naştere la neoplasme (celule tecale, celule granuloase, celule Sertoli, celule din hil-Leydig) şi fibroblaste de origine stromală, fie singure, fie în diferite combinaţii. Provin din celulele stromale ale ovarului. Tumorile pot avea activitate endocrină feminizantă sau masculinizantă.

• **Tumora cu celule granuloase** este astfel denumită deoarece prezintă diferenţiere spre celulele granuloase. Originea lor este încă dezbătută: ar putea proveni din celulele granuloase ale foliculilor sau din stroma ovariană specializată. Este o tumoră nodulară voluminoasă, încapsulată, unilaterală, de culoare galbenă, cu zone de necroză şi hemoragie. Celulele granuloase proliferate au dispoziţie diversă: microfoliculară, macrofoliculară, trabeculară, difuză. Caracteristice sunt spaţiile microchistice care conţin un material acidofil rezultat din degradarea celulelor (denumite corpi *Call-Exner*).

Prognosticul este în general bun; tumora are o malignitate locală, având tendinţă la recidivă. Factorii deprognostic sunt stadiul clinic, dimensiunile tumorii, prezenţa rupturii tumorale şi atipiile nucleare. Este asociată cu producţie de estrogeni care pot determina hiperplazii sau carcinoame endometriale; când se dezvoltă prepubertar, determină pubertate precoce. Rar, poate fi sursă de androgeni.

• **Tecomul (fibro-tecomul)** se dezvoltă la vârsta adultă (frecvent după menopauză) şi este producătoare de estrogeni (mai rar androgeni). Clinic determină pubertate precoce, meno-metroragii. Constă într-o proliferare de celule tecale (celule încărcate cu lipide, cu aspect hialinizat) şi fibroblaste (celule fuziforme). Macroscopic, are dimensiuni variabile, este încapsulată şi galbenă pe suprafaţa de secţiune (spre deosebire de fibrom). Tumora este benignă. În special la femei în postmenopauză, poate fi asociat cu hiperplazie stromală. **Fibromul** este o tumoră ovariană comună, de obicei unilaterală, solidă, fermă, de culoare albă. Poate ajunge la dimensiuni mari şi nu are activitate endocrină. Microscopic este alcătuită din celule stromale fuziforme, cu dispoziţie storiformă.În evoluţie determină ascită şi hidrotorax unilateral (mai frevent drept) sau bilateral (sindrom Meigs). Îndepărtarea tumorii determină retrocedarea acestor manifestări.

• **Tumorile cu celule Sertoli-Leydig (androblastoame)** sunt tumori rare, mai frecvente la 20-30 ani. Se pot asocia fie cu secreţie de androgeni (virilism), fie de estrogeni. Tumorile pot bloca dezvoltarea sexuală feminină la copii, iar la vârsta adultă pot determina defeminizare manifestată prin atrofie mamară, amenore, sterilitate, căderea părului. Macroscopic au dimensiuni mari, sunt circumscrise, gălbui pe suprafaţa de secţiune. Microscopic, se aseamănă cu tumora cu celule Sertoli testiculară. Celulele Leydig pot fi identificate prin prezenţa cristalelor Reinke în citoplasmă. Tumora poate fi bine diferenţiată (aspect tubular), moderat diferenţiată (caracterizată histologic prin celule

Scanned with OKEN Scanner

Leydig şi doar limite de tubi embrionari) sau puţin diferenţiată (aspect sarcomatos).

• **Tumora cu celule lipidice (tumora cu celule din hil sau cu celule Leydig pure)** este în general o tumoră benignă, dar uneori poate fi malignă, care derivă din aceste celule. Poate avea activitate androgenică (determinând virilizare) sau mai rar, estrogenică. Macroscopic, este uniloculară, lobulată, de consistenţă moale şi culoare galbenă. Microscopic, constă într-o proliferare de celule cubice sau poliedrice cu nuclei rotunzi şi citoplasmă abundentă, eozinofilă, granulară sau vacuolizată, deseori pozitivă la colorațiile specifice pentru lipide. Aceste tumori pot proveni din oricare din celulele secretoare de hormoni steroizi: celule tecale sau stromale, celule Leydig (din hil) şi celule de tip corticosuprarenalian. Uneori celulele conţin cristale Reinke, dovadă a originii în celulele Leydig.

► **Tumori metastatice**

Metastazele în ovar sunt obişnuit bilaterale şi au originea mai frecvent la nivelul stomacului (tumora Krukenberg), colonului, glandei mamare, tractului genital, pulmonului, pielii. Tumora Krukenberg, metastază de la un carcinom cu celule în inel cu pecete este în mod obişnuit, bilaterală.

11.7. PATOLOGIA SARCINII

11.7.1. Inflamaţii placentare

Inflamaţiile placentare pot fi de mai multe tipuri:

- **Placentite (Vilite)**
- **Chorioamniotite (inflamaţii ale mebranelor fetale)**
- **Funisite (inflamaţii ale cordonului ombilical)**

Infecţia se poate produce pe cale ascendentă (prin canalul genital) sau descendentă (hematogenă, transplacentară).

Cel mai frecvent, infecţia este ascendentă este de cauză bacteriană, corelată cu prematuritatea şi stările septice în primele două zile de viaţă. Pot fi implicate şi alţi agenţi de la nivel vaginal (virusul herpetic, candida albicans). Membranele se vor rupe prematur, permiţând pătrunderea microorganismelor. Lichidul amniotic devine tulbure, purulent. Chorio-amniosul este infiltrat cu neutrofile, edematiat, cu vase congestive. Deseori se produce şi inflamaţia vaselor cordonului ombilical, iar extensia în spaţiul vilozitar poate determina tromboze septice interviloase.

Când însămânţarea este hematogenă, germenii ajung direct la placentă, cel mai frecvent fiind afectate vilozităţile (vilită). În această situaţie infecţia poate fi produsă de toxoplasma sau virusuri (rubeolic, cytomegalovirus, herpetic), uneori sifilis, tuberculoză, listerioză.

11.7.2. Sarcina ectopică

Sarcina ectopică este definită ca implantarea oului fertilizat în afara uterului. Localizările sunt:

Scanned with OKEN Scanner

- trompe uterine (90% din cazuri);
- ovare;
- cavitatea abdominală;
- porțiunea intrauterină a trompelor (sarcina cornuală);

Factorul favorizant cel mai important este boala pelvină inflamatorie, cu salpingită cronică. Alți factori de risc sunt:

- aderențele peritubare din inflamații apendiculare;
- endometrioza;
- leiomioamele;
- intervențiile chirurgicale în antecedente;
- dispozitivele anticoncepționale intrauterine.

Morfopatologie

În sarcina tubară, dezlipirea parțială a placentei determină hematosalpinx, fără o asociere cu ruptură tubară. Majoritatea sarcinilor tubare evoluează 6-12 săptămâni, dezvoltarea trofoblastului destinde și infiltrează peretele tubar subțire, producând ruperea trompei și hemoperitoneu. Mai rar, se poate produce involuția sarcinii, cu rezorbție spontană, sau expulzia în cavitatea abdominală, eventual urmată de reimplantare (avort tubar). Complicațiile sarcinii tubare reprezintă o urgență chirurgicală și pot să apară precoce, femeia necunoscând că este gravidă. Când sarcina evoluează câteva săptămâni, endometrul suferă transformare deciduală, dar un eventual chiuretaj nu evidențiază și prezența vilozităților.

11.7.3. Avortul

Avortul este definit ca eliminarea produsului de concepție înainte ca acesta să fie viabil (înainte de 28 de săptămâni). Avortul poate fi spontan sau provocat.

Avortul spontan poate avea cauze diferite:

- infecții (rubeolă, *Campylobacter, Listeria*, sifilis, toxoplasmoză, citomegalovirus);
- factori mecanici care împiedecă dezvoltarea sarcinii (leiomiomul uterin, incompetența cervicală);
- endocrinopatii;
- cauze imune (boli autoimune, incompatibilități de grup sanguin);
- anomalii cromozomiale moștenite.

Diagnosticul de avort este stabilit prin examinarea microscopică a produsului de chiuretaj uterin și evidențierea părților fetale, a vilozităților choriale sau celulelor trofoblastice (porțiunea fetală a placentei) și a transformării deciduale a endometrului (porțiunea maternă a placentei). Prezența doar a transformării deciduale este sugestivă dar nu de diagnostic pentru avort, deoarece poate apare și într-o sarcină ectopică. O transformare predecuiduală este determinată și de influențele progestinice.

Scanned with OKEN Scanner

11.7.4. Boala trofoblastului gestațional

Boala trofoblastului gestațional cuprinde mola hidatiformă, mola invazivă şi choriocarcinomul gestațional.

- **Mola hidatiformă**

Mola hidatiformă este o tumoră benignă, caracterizată prin transformarea chistică a vilozităților placentare şi variate grade de proliferare trofoblastică. Este asociată cu producție crescută de gonadotrofină chorionică umană (hCG). Este de două tipuri: completă şi parțială.

În mola completă trofoblastul proliferează difuz şi toate vilozitățile choriale sunt chistice. Majoritatea cazurilor au un kariotip diploid 46.XX rezultând prin fertilizarea unui ovul care a pierdut cromozomii, de către un singur spermatozoid (toți cromozomii sunt paterni, fenomen numit androgeneză). O minoritate de cazuri sunt consecința fertilizării ovulului lipsit de cromozomi de către doi spermatozoizi (46.XX şi 46.XY). Mola completă nu prezintă părți fetale deoarece embrionul nu se dezvoltă.

Mola parțială (15 – 30% din mole) prezintă o parte din vilozități cu aspect chistic, în timp ce altele sunt normale, iar proliferarea trofoblastică este focală. Ea rezultă prin fertilizarea ovulului prin unul sau doi spermatozoizi, kariotipul fiind triploid (ex. 69.XXY) sau tetraploid (92.XXXY). În mola parțială, embrionul este viabil câteva săptămâni.

Clinic, pacientele se prezintă cu hemoragii şi în mod caracteristic, uterul are dimensiuni mai mari decât vârsta corespunzătoare a sarcinii (cu excepția molei parțiale în care dimensiunile uterine nu sunt modificate semnificativ). Nivelele serice de hCG continuă să crească şi după săptămâna 14 de sarcină (în sarcinile normale, ele suferă o scădere).

Morfopatologie

În mola completă, cavitatea uterină este plină cu o masă de vilozități chistice, translucide, cu aspect de „ciorchine de strugure" şi nu se identifică embrion, cordon ombilical sau membrane. În mola parțială sunt evidente şi părți fetale, iar o parte din vilozități nu sunt dilatate. Mai rar, mola poate fi localizată la nivelul unei sarcini extrauterine.

Microscopic, vilozitățile chistice prezintă un ax edematos, avascular, tapetat de citotrofoblast şi sincițiotrofoblast care pot fi hiperplaziate.

Tratamentul constă în evacuarea molei prin chiuretaj. Deşi majoritatea cazurilor sunt benigne, 10% se pot transforma în molă invazivă şi 2,5% în choriocarcinom. Deoarece aspectele microscopice nu sunt predictibile pentru evoluție, este deosebit de importantă urmărirea cazului prin monitorizarea nivelelor de HCG.

Prezența vilozităților sau a trofoblastului atipic după evacuarea molei indică o boală trofoblastică persistentă.

- **Mola invazivă** (*chorioadenoma destruens*)

Mola invazivă este distructivă local prin infiltrarea miometrului şi uneori chiar perforarea peretelui uterin, cu invazie parametrială şi a vaselor sanguine. Vilozitățile pot fi circulate la distanță în pulmon sau creier, unde însă,

Scanned with OKEN Scanner

nu se dezvoltă ca metastazele reale, putând chiar regresa fără tratament. Deşi este o tumoră benignă, ruptura peretelui uterin poate determina hemoragii grave. Mola invazivă este sensibilă la chimioterapie.

• **Choriocarcinomul**

Choriocarcinomul este o tumoră rară, compusă din trofoblast malign. Se localizează la nivel uterin sau extrauterin, pe sarcini ectopice. 50% din cazuri sunt precedate de molă, 25% de avort, 22% de sarcină normală şi 3% de sarcină ectopică. Se asociază cu niveluri crescute de HCG.

Deşi se dezvoltă, invadează şi metastazează foarte rapid, prognosticul este favorabil, deoarece atât tumora primară, cât şi metastazele răspund foarte bine la chimioterapie.

Morfopatologie

Macroscopic, ţesutul tumoral formează noduli de consistenţă moale, alb-gălbui sau hemoragici care umplu cavitatea uterină şi invadează peretele.

Microscopic se identifică un amestec de citotrofoblast şi sinciţiotrofoblast malign (aspect dimorfic plexiform) şi invazie vasculară. Vilozităţile sunt absente (prezenţa lor anulează diagnosticul de choriocarcinom, chiar dacă se identifică trofoblast atipic).

Metastazele se produc precoce, cu predilecţie în pulmon, vagin, creier, ficat, rinichi, intestin.

Stadializare

- Stadiul I: tumoră limitată la uter;
- Stadiul II: extindere în afara uterului, dar limitată la organele genitale;
- Stadiul III: metastaze pulmonare cu sau fără afectarea organelor genitale;
- Stadiul IV: metastaze în alte localizări.

Tratamentul depinde de tipul şi stadiul tumorii: evacuare uterină, histerectomie, chimioterapie. Majoritatea pacientelor nu necesită histerectomie. Deseori, după chimioterapie combinată (methotrexat, actynomicin D, clorambucil) pacientele se vindecă (chiar şi în prezenţa metastazelor) şi pot avea sarcini cu naşteri subsecvente normale.

11.7.5. Inserţiile anormale ale placentei

Dezvoltarea placentei este dependentă de locul şi profunzimea implantării oului la nivel endometrial (în mod normal, în zona mijlocie a porţiunii funcţionale a pereţilor anterior sau posterior).

Dacă nidarea se realizează într-o zonă în care decidua nu se dezvoltă normal, poate rezulta o ***placenta accreta***. Aceasta se caracteriează prin vilozităţi placentare care pătrund în miometru. Placenta accreta se asociază cu risc de hemoragii ante-partum. Cînd vilozităţile pătrund adânc în miopmetru, se utilizează termenul de ***placenta increta,*** iar dacă ajung până la suprafaţa seroasă, ***placenta percreta.***

Când suprafaţa fetală a placentei este mai mică decât cea maternă (ataşată la deciduă), limita între membrana corionică extraviloasă şi vilozităţile

Scanned with OKEN Scanner

coriale nu se mai găseşte la marginea placentei. Această limită poate fi plată (*placenta circum-marginată*) sau reliefată (*placenta circumvalată*).

Placenta praevia semnifică o inserţie a placentei la nivelul segmentului uterin inferior. Aceasta poate determina hemoragii ante-partum şi post-partum sau constituie un obstacol în cursul travaliului. Placenta praevia are patru grade:

- gradul I: marginea placentei ajunge la segmentul inferior, dar nu la orificiul intern al canalului genital;
- gradul II: placenta ocupă segmentul inferior şi atinge, dar nu obstrucţionează orificiul intern;
- gradul III: placenta acoperă parţial orificiul intern;
- gradul IV: placenta acoperă complet orificiul intern.

Scanned with OKEN Scanner

12 PATOLOGIA GLANDEI MAMARE

12.1. UNITATEA TERMINALĂ DUCTO-LOBULARĂ (UDLT)

Glanda mamară este o glandă sudoripară modificată. Unitatea morfo-funcțională a glandei mamare este reprezentată de o structură ramificată compusă din două părți: unitatea ducto-lobulară și sistemul ductelor mari. TDLU este porțiunea secretorie, formată din lobulul mamar și ductul terminal. Ductul terminal se continuă cu ductul subsegmentar, apoi cu ductul segmentar și canalele colectoare (canale galactofore) care se deschid la nivelul mamelonului. Între canalele colectoare și cele segmentare există o dilatație denumită sinus lactifer (fig. 12.1).

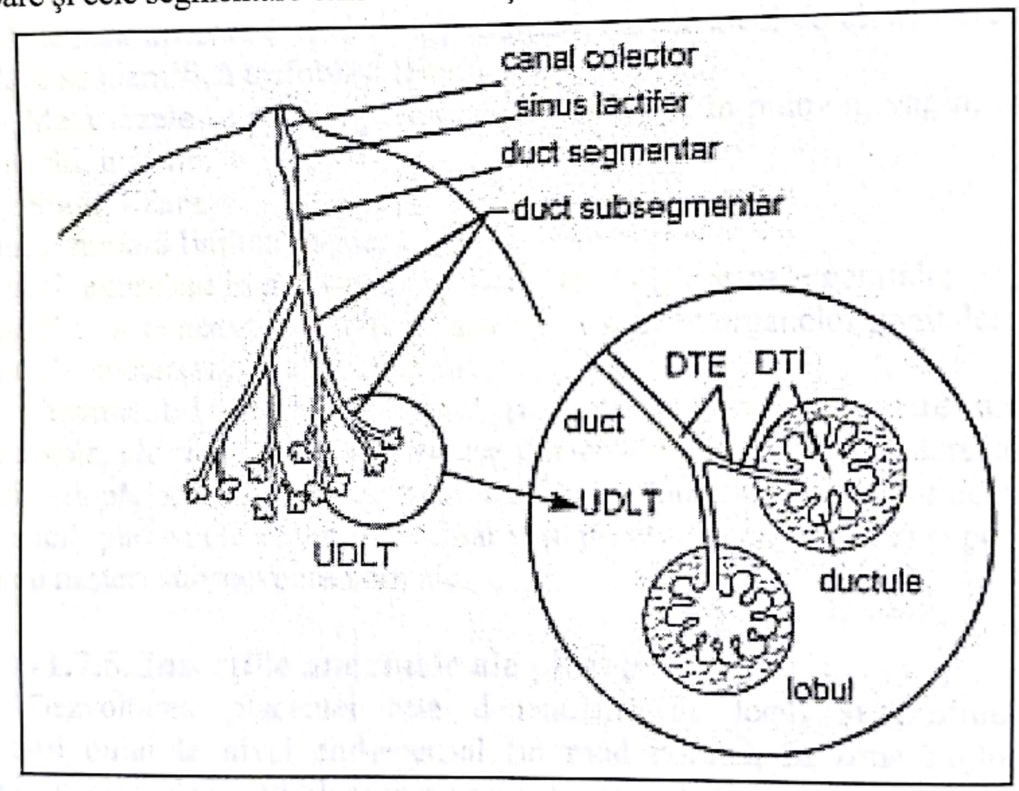


Fig. 12.1. Unitatea ducto-lobulară terminală (UDLT)
(DTE: ducte terminale extralobulare; DTI: ducte terminale intralobulare)

Unitatea ducto-lobulară terminală reprezintă punctul de origine al transformării fibro-chistice ca și al majorității carcinoamelor, în timp ce ductele mari sunt sediul papiloamelor solitare, a ectaziei mamare și a unor tipuri rare de carcinoame ductale.

Scanned with OKEN Scanner

12.2. INFLAMAȚII

Inflamațiile glandei mamare sunt denumite mastite.

12.2.1. Mastitele acute

Mastitele acute reprezintă aproape întotdeauna o complicație care apare în cursul lactației, poarta de intrare a germenilor microbieni (cel mai frecvent *Staph. aureus*, mai rar *Streptococcus*) fiind escoriațiile și fisurile care apar la nivelul mamelonului (din acest motiv este denumită mastită puerperală). Glanda mamară se edematiază, este congestionată și dureroasă. Microscopic, infiltratul difuz cu polimorfonucleare neutrofile (în infecția streptococică) poate distruge canalele, lobulii și stroma din jur. Când etiologia este stafilococică, există tendința de localizare a inflamației purulente și de formare a unuia sau mai multor abcese. Fibroza care înlocuiește ariile mamare distruse inflamator, poate determina aspecte care să preteze la confuzie cu tumori maligne (arie indurată, retracția tegumentelor și a mamelonului).

12.2.2. Mastitele cronice

Inflamațiile cronice mamare au obișnuit aspect granulomatos și sunt secundare altor boli sistemice (tuberculoză, sarcoidoză, granulomatoză Wegener).

- **Mastita periductală**

Microscopic, aspectul dominant este extinderea în profunzime a epiteliului scuamos keratinizat prin orificiile canalelor mamelonare, determinând blocarea și eventual ruperea acestora. Prezența keratinei va antrena o reacție inflamatorie cronică granulomatoasă în țesutul periductal, cu formare de abcese cronice și frecvent fistule. Deseori se produc infecții bacteriene secundare. Majoritatea pacientelor sunt fumătoare, sugerând o relație patogenică.

- **Ectazia ductală**

Ectazia ductală este mai frecventă în postmenopauză, la femei multipare. Pacientele prezintă o masă periareolară imprecis delimitată și secreție mamelonară densă. Leziunea se caracterizează prin dilatarea canalelor colectoare din regiunea subareolară, cu fibroză și inflamație cronică granulomatoasă periductală, uneori cu numeroase plasmocite. În lumen se găsește un material amorf, necrotic, alcătuit în special din macrofage încărcate cu lipide. Epiteliul canalelor dilatate este necrozat sau atrofiat.

Fibroza poate determina și în aceste cazuri aspecte care pot fi confundate clinic cu carcinomul.

- **Necroza țesutului adipos**

Necroza adipoasă apare în arii localizate, ca urmare a traumatismelor, intervențiilor chirurgicale sau iradierii. Clinic, se produc mase tumorale care pot fi confundate cu tumori maligne. Microscopic, se caracterizează prin citosteatonecroză, inflamație cronică și macrofage încărcate cu lipide. Tardiv,

Scanned with OKEN Scanner

aria de necroză poate să dispară fiind înlocuită de reacţia inflamatorie de corp străin, uneori cu depuneri de săruri de calciu şi hemosiderină, iar în final prin fibroză sau formarea unui chist cu pereţi fibroşi.

12.3. TRANSFORMAREA FIBRO-CHISTICĂ

Acest complex lezional a fost denumit anterior „boală fibro-chistică", sau „mastopatie fibro-chistică", dar terminologia a fost schimbată deoarece reprezintă o modificare deseori identificată în populaţia feminină, în majoritatea cazurilor, fără risc de transformare malignă, iar etichetarea anterioară creea o stare de anxietate pacientei. Este frecventă înainte de menopauză. La baza transformării fibro-chistice stă un dezechilibru hormonal caracterizat prin hiperestrogenie.

Morfopatologie

Transformarea fibro-chistică se caracterizează prin trei aspecte asociate:

- **Chisturi**, de obicei multifocale, bilaterale. Zona mamară afectată are o consistenţă crescută şi este nodularizată la palpare. Apariţia chisturilor este determinată de ectazia canalelor galactofore. Prin calcificarea produşilor de secreţie, apar microcalcificări caracteristice, vizibile pe mamografie. Deseori, epiteliul care căptuşeşte chisturile suferă metaplazie apocrină (celule cu nuclei picnotici, citoplasmă eozinofilă, granulară).
- **Fibroză stromală,** care rezultă din reacţia inflamatorie cronică, la secreţia eliminată în ţesutul din jur prin ruperea chisturilor.
- **Adenoză**, definită prin creşterea numărului de unităţi acinare pe lobul.

În absenţa modificărilor proliferative, aceste leziuni nu implică un risc crescut de transformare malignă.

Leziunile proliferative mamare cu risc crescut de dezvoltare a carcinomului sunt reprezentate de:

- **Hiperplazia epitelială moderată sau floridă cu sau fără atipii**. În mod normal, canalele galactofore sunt tapetate de un epiteliu bi-stratificat (celule epiteliale şi mioepiteliale). Dacă epiteliul prezintă un număr de peste 4 straturi celulare, riscul de transformare malignă creşte de 1,5-2 ori. Dacă se asociază şi atipii celulare (hiperplazie atipică ductală sau lobulară) riscul creşte de 5 ori. Hiperplazia atipică este dificil de diferenţiat de un carcinom in situ ductal sau lobular. Heterogenitatea celulară şi interesarea parţială a ductelor, respectiv a acinilor într-un lobul, sunt elemente utile pentru diagnosticul diferenţial cu *CIS* ductal sau lobular. *CIS* prezintă un risc de evoluţie spre carcinom invaziv de 8-10 ori mai mare.
- **Adenosis sclerozant**. Termenul semnifică un număr crescut de acini distorsionaţi şi comprimaţi (uneori fibroza stromală comprimă lumenul ductelor care iau aspect de cordoane; acest aspect poate fi confundat microscopic cu un carcinom). Această leziune atrage un risc uşor crescut de transformare malignă (de 1,5-2 ori).

Scanned with OKEN Scanner

• **Papiloamele ductelor mici**, semnifică şi ele un risc uşor crescut. Se dezvoltă profund şi deseori sunt asociate cu alte leziuni proliferative. Nu au o simptomatologie clinică. Histopatologic, sunt caracterizate prin axe conjunctivo-vasculare tapetate de epiteliu bistratificat normal sau hiperplaziat. Când sunt prezente atipii celulare, distincția de un carcinom papilar intraductal poate fi dificilă.

Dacă la aceste aspecte morfologice se adugă şi un istoric familial de cancer mamar, riscul poate fi de 10 ori mai mare decât la populația generală.

12.4. TUMORILE BENIGNE ALE GLANDEI MAMARE

12.4.1. Tumori benigne

• **Fibroadenomul** se dezvoltă la vârste tinere (25-30 de ani) şi este cea mai freventă tumoră mamară benignă. Tumora este compusă atât din elemente epiteliale, cât şi conjunctive. Originea, dovedită prin studii citogenetice, este stromală. Tumora se dezvoltă în condiții de hiperestrogenie. Are tendința de a se mări în timpul sarcinii şi de a se reduce progresiv, odată cu vârsta.

Morfopatologie

Macroscopic, este o tumoră nodulară, bine delimitată şi încapsulată, cu dimensiuni variabile, solidă. Este mai frecvent solitară, dar poate fi multiplă şi uneori bilaterală. Pe suprafața de secțiune este de culoare albicioasă, cu aspect fasciculat şi spații sub formă de fante.

Microscopic, este alcătuită din stromă fibroblastică şi spații glandulare tapetate de epiteliu normal, bistratificat. Acestea pot fi uneori dilatate chistic sau comprimate, cu aspect de fante. Este de două tipuri histologice: intracanalicular (denumire greşită în sensul că tumora nu se ezvoltă în interiorul unui canalicul) şi pericanalicular, în raport cu dezvoltarea stromei care poate lăsa deschise structurile glandulare (în primul caz), sau acestea devin tasate (în al doilea caz). Frecvent, cele două tipuri sunt identificate în aceeaşi tumoră.

Transformarea malignă este extrem de rară (0,1% din cazuri) şi de obicei este de tip *CIS*.

• **Adenomul,** poate fi de mai multe tipuri:

- adenom tubular, tumoră solitară, bine circumscrisă, alcătuită dintr-o proliferare de ducte mici şi o stromă redusă. Se dezvoltă la fete tinere;
- adenom de lactație, care apare în timpul sarcinii sau postpartum. În realitate, leziunea este un focar de hiperplazie epitelială. Microscopic, este alcătuit din glande proliferate tapetate de epiteliu cubic;
- adenom apocrin, denumit astfel deoarece este o formă de adenom compus din celule apocrine.

• **Papilomul intraductal** (localizat în ducte mari) constă în proliferarea epiteliului ductal susținută de axe conjunctivo-vasculare. Vârsta medie de apariție este de 48 de ani. Este localizat într-un canal dilatat, în regiunea mamelonului. Se poate manifesta prin secreție mamară sanguinolentă în

Scanned with OKEN Scanner

prezența unei mase tumorale subareolare. Rareori are dimensiuni mai mari de 3 cm (aspect important pentru diagnosticul diferențial cu un carcinom papilar). În 1/13 cazuri se poate dezvolta un carcinom. Tratamentul constă în excizie locală.

• **Adenomul mamelonului** apare la 40-50 de ani. La nivelul mamelonului pot să se producă eroziuni care să conducă la confuzia cu o boală Paget. Microscopic constă într-o proliferare cu caracter papilomatos a elementelor ductale şi o stromă conjunctivă densă.

12.5. TUMORILE MALIGNE ALE GLANDEI MAMARE

12.5.1. Carcinomul mamar

Carcinomul mamar reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă la femei şi principala cauză de deces prin tumoră.

Morfopatologic, 80% din tumorile maligne ale glandei mamare au originea în epiteliul ductal, fiind deci adenocarcinoame. Alte tumori sunt mai rare (ex. sarcoame).

Clasificare histologică

I. Carcinom ductal
- *in situ* (CIS) de tip comedo şi non-comedo (papilar, micropapilar, cribriform); boala Paget a mamelonului;
- infiltrativ fără aspecte specifice (cel mai frecvent) sau variante: medular, coloid, papilar.

II. Carcinom lobular
- *in situ* (CIS);
- infiltrativ.

• **Factori de risc:**
- vârsta peste 40 ani;
- istoricul familial (genele BRCA1 şi BRCA2 sunt responsabile de 2/3 din cazurile de carcinom familial);
- nuliparitatea, vârsta înaintată la prima sarcină (în relație cu hiperestrogenia);
- cancer anterior în glanda mamară controlaterală;
- istoric de leziuni mamare proliferative;
- mediul hormonal (hiperestrogenia de cauză endogenă sau exogenă).

• **Factori de prognostic nefavorabil:**
- diagnosticul tardiv;
- dimensiunile tumorale peste 2 cm diametru;
- gradul microscopic înalt;
- indexul de proliferare celulară;
- densitatea microvascularizației;
- emboli tumorali în vasele limfatice şi sanguine;
- metastaze în peste 4 ganglioni axilari;
- metastazele viscerale (pulmon, ficat, os creier);
- invazia cutanată şi a mamelonului;
- vârsta tânără;
- sarcina;
- absența receptorilor celulari pentru estrogeni şi progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Unele tipuri histologice (medular, papilar, coloid) au un prognostic mai bun. Evoluția depinde și de rezistența gazdei.

• **Aspect clinic**

Clinic, tumorile invazive se asociază cu:

- masă tumorală palpabilă, aderentă la planurile profunde și superficiale;
- dureri;
- semne cutanate: piele în „coajă de portocală", imposibilitatea efectuării pliului, retracția mamelonului;
- eventual ganglioni axilari palpabili.

Localizarea cea mai frecventă este în glanda mamară stângă, în cadranul supero-extern.

• **Tipuri histologice**

► **Carcinomul ductal**

○ **Carcinomul ductal *in situ* (CIS)** se caracterizează microscopic prin proliferare de celule epiteliale atipice numai în interiorul ductului, fără depășirea membranei bazale. În 20-25% din cazuri tumora progresează și devine invazivă. Prin utilizarea mamografei ca metodă de screening, a crescut în ultimii ani numărul cazurilor diagnosticate în acest stadiu. Histopatologic, poate fi de tip comedocarcinom sau non-comedo (solid, cribriform, papilar și micropapilar) Tipul comedo se particularizează prin arii de celule cu atipii înalte și necroze centrale care se calcifică (devin vizibile mamografic). În jurul ductului se produce fibroză și infiltrat inflmator. În carcinoamele non-comedo, celulele maligne prezintă grade variate de atipie, au aspect monomorf și proliferează cu aspect arhitectural diferit. În carcinomul *in situ*, spre deosebire de hiperplazia atipică, celulele mioepiteliale sunt absente.

○ **Boala Paget** se prezintă clinic ca o eczemă sau escoriație în regiunea areolară și a mamelonului, fără tendință de vindecare. Se asociază cu carcinom intraductal (CIS) - find o formă de carcinom intraductal extins la pielea mamelonului și areolă. În 50-60% din cazuri însă, se palpează o masă tumorală subjacentă, semn de carcinom infiltrativ. Microscopic, în grosime epidermului se evidențiază celule cu nuclei mari, cu nucleoli evidenți și citoplasmă abundentă eozinofilă, PAS pozitivă (celule Paget). Prognosticul depinde de gradul de extindere al carcinomului subjacent.

○ **Carcinomul ductal invaziv fără aspecte specifice (tipul comun)** reprezintă majoritatea cazurilor de carcinom mamar (70-80%). În mod caracteristic, celulele maligne antrenează o reacție fibroasă stromală care conferă tumorii o consistență dură (schir mamar). Celulele pot forma structuri glandulare sau cordoane și invadează vasele limfatice și spațiile perineurale. Tumora este aderentă la planurile profunde și superficiale și determină retracția mamelonului. Datorită invaziei limfaticelor cutanate, tegumentul suprajacent are aspectul „cojii de portocală". Pe suprafața de secțiune prezintă striuri albe de țesut elastotic și uneori calcificări.

Scanned with OKEN Scanner

○ **Variante de carcinom ductal invaziv:**

- **Carcinomul medular** este o tumoră circumscrisă, de consistență moale, cenușie, cu arii de necroză și hemoragie. Microscopic, celulele atipice sunt de talie mare și în mod caracteristic există un infiltrat cu limfocite în stromă. Tumora se dezvoltă la vârste mai tinere, având o frecvență crescută în prezența genei BRCA1. Prognosticul este mai bun decât pentru tipul comun.

- **Carcinomul coloid** are aspect gelatinos, este bine circumscris, pretând la confuzie cu leziuni benigne. Microscopic, este caracterizat prin grupuri de celule maligne care plutesc în mase de mucus. Apare la vârste mai înaintate, are un ritm lent de creștere, metastazele ganglionare sunt mai rare și prognosticul mai bun..

- **Carcinomul papilar** este o formă rară, dificil de diferențiat uneori de un papilom. Macroscopic, se prezintă ca o masă papilară într-un duct. Microscopic se identifică atipii celulare și arii de necroză.

- **Carcinomul tubular** este de dimensiuni reduse, cu consistență dură. Microscopic poate fi confundat cu o leziune benignă datorită caracterului bine diferențiat al structurilor glandulare. Prognosticul este bun, metastazele ganglionare apărând la aproximativ 10% din cazuri.

- **Carcinomul cribriform** este o formă rară, cu prognostic favorabil.

- **Carcinomul apocrin** este extrem de rar și este compus din celule epiteliale apocrine.

- **Carcinomul juvenil (secretor)** este identificat în special la copii. Este un tip rar. Macroscopic este de dimensiuni mici, bine delimitat. Microscopic, este compus din celule cu o citoplasmă vacuolizată dispuse tubulo-alveolar sau papilar. Prognosticul este foarte bun.

- **Carcinoamele cu aspecte neuroendocrine** se caracterizează microscopic prin cuiburi de celule tumorale mici, separate printr-o stromă fibroasă. Celulele tumorale sunt argirofile, dar nu și argentafine.

- **Carcinomul metaplazic**, reprezintă o variantă de carcinom ductal în care componenta predominantă are alt aspect decât epitelial și glandular: sarcomatoid, celule fuziforme, celule gigante de tip osteoclastic, carcinom scuamocelular.

- **Carcinomul inflamator** se caracterizează prin asocierea semnelor clinice de inflamație. Glanda mamară este congestionată, caldă, cu tegumentele edemațiate. Uneori aspectul histologic este de carcinom nediferențiat, asociat cu permeația extinsă a vaselor limfatice.

► **Carcinomul lobular**

○ **Carcinomul lobular in situ** este o formă rară, mai frecventă la femei în post-menopauză. În 70% din cazuri este multicentric, iar în 30-40% este bilateral.Microscopic, lobulii sunt măriți, plini cu celule uniforme mici sau medii, cu nuclei normocromi rotunzi. 20-30% din cazuri vor evolua spre carcinom invaziv, fie lobular, fie ductal.

○ **Carcinomul lobular invaziv** are aspecte macroscopice similare cu alte forme. Microscopic, celulele maligne uniforme, de talie mică, sunt dispuse una după alta („în șir indian") într-o stromă fibroasă. Frecvent este bilateral și

Scanned with OKEN Scanner

multifocal. Comparativ cu alte tipuri, metastazează mai frecvent în lichidul cefalo-rahidian, seroase, ovar, uter şi măduva osoasă. Majoritatea tumorilor exprimă receptori hormonali şi au un prognostic mai bun decât carcinomul ductal comun. În afara acestiu tip (clasic), există şi alte variante:

- histiocitoid (celule cu citoplasmă abundentă, granulară, spumoasă care proliferează difuz);
- cu celule în „inel cu pecete", aspect determinat de acumularea intracitoplasmatică de mucine.

• **Stadializarea carcinomului mamar**

Stadiul 0: CIS ductal sau lobular (supraviețuire la 5 ani peste 90%);
Stadiul I: tumoră sub 2 cm, fără metastaze ganglionare sau la distanță (supraviețuire la 5 ani, 87%);
Stadiul II: carcinom invaziv peste 2 cm, dar < 5 cm, cu ganglioni axilari invadați, dar mobili sau, carcinom invaziv> 5 cm, fără metastaze ganglionare sau la distanță;
Stadiul III: carcinom invaziv > 5 cm şi metastaze ganglionare sau,
orice dimensiune tumorală asociată cu ganglioni axilari fixați;
orice dimensiune tumorală asociată cu ganglioni mamari interni invadați;
orice dimensiune tumorală asociată cu afectarea pielii, mușchiului pectoral, peretelui toracic, edem, aspect inflamator, cu metastaze la distanță absente.
(supraviețuirea la 5 ani este de 46%).
Stadiul IV: oricare din aspectele de mai sus asociat cu extensie la peretele toracic sau tegumente sau cu metastaze la distanță; supraviețuirea la 5 ani este de 13%.

Carcinoamele mamare se extind prin invazie locală directă şi prin metastazare pe cale limfatică şi hematogenă.

Invazia locală presupune infiltrarea din aproape în aproape a glandei mamare, a mamelonului, tegumentelor, fasciei, mușchilor pectorali şi a altor structuri ale peretelui toracic.

În ordinea frecvenței, metastazele ganglionare se produc în ganglionii axilari, apoi supraclaviculari şi mamari interni.

Metastazele la distanță se produc la nivelul scheletului, pulmonului şi pleurei, ficatului, ovarului, glandelor suprarenale şi sistemului nervos central

12.5.2. Tumori stromale

• **Tumora *phyllodes***

Este o tumoră cu origine în stroma interlobulară, mai frecventă în jurul vârstei de 60 de ani. De cele mai multe ori are o malignitate de grad redus, caracterizată prin recidive locale, dar nu şi capacitate metastazantă. Foarte rar poate fi franc malignă, cu metastaze pe cale hematogenă (*cystosarcoma phyllodes*).

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic are dimensiuni diferite, uneori putând fi gigantă. Este rotundă, relativ bine circumscrisă, fermă. Suprafața de secțiune este solidă, cenușie, cu spații cu aspect de fante și aspect cărnos. Uneori poate fi confundată cu un fibroadenom. Microscopic, prezintă elemente glandulare normale într-o stromă intens celularizată, cu celule fuziforme atipice și numeroase mitoze. Celulele stromale prezintă receptori progesteronici, dar receptorii estrogenici sunt absenți. Se deosebește de fibroadenom prin celularitatea înaltă, rata mitotică, pleomorfismul nuclear și aspectul infiltrativ. Tumorile cu grad redus sunt foarte asemănătoare cu fibroadenomul, iar cele cu grad înalt se aseamănă cu alte sarcoame.

În tumorile bine diferențiate pot apare recidive locale, dar nu se produc metastaze. Tumorile citologic maligne, prezintă metastaze în 3-12% din cazuri, în special în pulmon și os. Metastazele sunt compuse numai din elemente stromale.

2. Angiosarcomul este o tumoră rară, care apare la vârste tinere, spontan sau după radioterapie. Este un sarcom foarte agresiv. Macroscopic are aspect spongios, hemoragic. Microscopic constă într-o rețea de canale vasculare anastomozate, tapetate cu celule endoteliale pleomorfe, cu mitoze numeroase. Prognosticul este nefavorabil.

Alte sarcoame pot fi: rabdomiosarcom, liposarcom, leiomiosarcom, condrosarcom, osteosarcom.

12.5.3. Metastazele în glanda mamară

Metastazele în glanda mamară sunt rare. Sursele cele mai frecvente sunt: melanomul, carcinomul pulmonar, ovarian, renal și gastric.

12.6. AFECȚIUNILE GLANDEI MAMARE LA BĂRBAT

- **Ginecomastia** constă într-o hipertrofie și o hiperplazie atât a componentei epiteliale, cât și stromale, având drept rezultat mărirea de volum a glandei mamare.

Etiologia este diversă:

- cauze care determină un nivel ridicat al hormonilor estrogeni;
- cauze care determină un nivel redus al hormonilor androgeni;
- cauze care se asociază cu ambele aspecte de mai sus.

Înainte vârstei de 25 de ani, ginecomastia apare de obicei în contextul modificărilor hormonale caracteristice pubertății. După această vârstă, este în relație cu tumori secretoare de hormoni, cum sunt tumora testiculară cu celule Lexdig, tumori cu celule germinale secretoare de hCG, carcinom pulmonar. Alte cauze pot fi reprezentate de ciroză sau administrarea unor medicamente. Frecvent, ginecomastia este idiopatică.

Macroscopic se prezintă ca o masă elastică, bine circumscisă, localizată sub mamelon.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, ductele prezintă diferite grade de hiperplazie epitelială şi sunt înconjurate de o stromă abundentă, tumefiată, bogată în mucopolizaharide.

- **Carcinomul**

Carcinomul de glandă mamară la bărbat este rar, dar există regiuni unde frecvența este ridicată (ex. Egipt). Deşi incomplet elucidată, se pare că există o relație patogenică între ginecomastie sau cauzele care o determină şi carcinom. Astfel, într-un procent important de cazuri de carcinom, se identifică şi aspecte caracteristice ginecomastiei, iar pacienții cu carcinom prostatic tratat cu estrogeni, prezintă risc de carcinom mamar.

Tumora afectează vârste înaintate, prezentându-se clinic cu aspect nodular şi unori cu secreție mamelonară sanguinolentă sa afectare cutanată.

Aspectele morfologice macroscopice şi microscopice sunt asemănătoare cu cele din carcinomul mamar la femei. Tumora poate fi in situ sau invazivă şi poate prezenta toate tipurile histologice de la sexul feminin. Prognosticul este dependent de gradul histologic şi stadiul clinic.

Scanned with OKEN Scanner

13 PATOLOGIA APARATULUI GENITAL MASCULIN

În cadrul patologiei aparatului genital masculin, vom face referiri la aspectele cele mai semnificative.

13.1. MALFORMAȚII

• **Hipospadias și epispadias**

Hipospadias semnifică deschiderea anormală a uretrei pe partea ventrală a penisului. Epispadias, presupune deschiderea uretrei pe fața dorsală peniană. Ambele malformații pot determina stază urinară, favorizând astfel infecțiile ascendente.

• **Fimoza**

Fimoza reprezintă dimensiunea prea mică a orificiului prepuțului. Poate fi malformativă, dar mai frecvent este urmarea inflamațiilor repetate și a stenozei fibrotice. Favorizează acumularea secrețiilor și infecțiile repetate sau dezvoltarea unui carcinom.

• **Criptorhidia**

Criptorhidia presupune localizarea anormală a unuia (mai frecvent) sau a ambelor testicule, la nivelul cavității abdominale sau a canalului inghinal și absența lor consecutivă la nivel scrotal (testicule necoborâte). Dacă nu este corectată la timp (de preferat înaintea vârstei de 2 ani), se produce atrofie testiculară progresivă, cu înlocuire fibroasă și afectarea spermatogenezei. În testiculele necoborâte este favorizată apariția tumorilor.

• **Anorhidia** înseamnă absența congenitală a ambelor testicule.

• **Scrotul bifid** reprezintă prezența a două scroturi separate.

13.2. INFLAMAȚII

13.2.1. Inflamațiile penisului

Inflamațiile penisului, specifice și nespecifice, presupun afectarea glandului și a prepuțului. Inflamațiile specifice sunt transmise pe cale sexuală: sifilis, gonoree, chancroid, granulomul inghinal, limfadenopatia venerianã, herpesul.

Infecțiile nespecifice determină **balanopostită (infecția glandului și a prepuțului)** și sunt determinate de numeroase microorganisme: *Candida albicans*, bacterii anaerobe, *Gardnerella,* bacterii piogene. Producerea lor este favorizată de igiena precară.

13.2.2. Epididimite și orhite

Epididimitele sunt mai frecvente decât orhitele.

Scanned with OKEN Scanner

• **Inflamația acută** a epididimului și eventual extinderea ulterioară la testicul, este determinată de ascensiunea germenilor prin vasele deferente sau limfatice, sursa fiind o infecție urinară (uretrită, cistită, prostatită). Microorganismele mai frecvent implicate sunt: *E. coli*, *Pseudomonas*, *Chlamidya trachomatis*, *Neisseria gonorrheae*, streptococi, stafilococi.

Gonoreea, dacă este neglijată, poate afecta epididimul și apoi chiar testiculul determinând o inflamație purulentă cu caracter distructiv. Mai rar poate fi de etiologie urliană, afectarea testiculară apărând la aproximativ o săptămână de la debutul parotiditei și fiind mai severă după pubertate.

Histopatologic se constată edem, congestie vasculară și un infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile, macrofage și limfocite, la început în interstițiu, apoi extins la nivelul tubilor. Inflamația poate progresa spre abcedare sau necroză purulentă completă. Distrucțiile tubulare și vindecarea prin fibroză sunt cauze de sterilitate.

Inflamațiile acute pot progresa spre inflamație cronică.

• **Inflamații cronice**

o **Orhita granulomatoasă (autoimună)** este mai frecventă la bărbații de vârstă medie și se caracterizează prin mărirea de volum testiculară unilaterală. Debutul poate fi brusc, asociată cu febră și sensibilitate locală sau insidios, fără dureri, pretând la confuzii cu tumori. Histopatologic, se caracterizează prin formare de granuloame epitelioide care conțin plasmocite și polimorfonucleare neutrofile, iar la periferie limfocite și fibroblaste. Acestea localizate în vecinătatea tubilor spermatici rupți. Deși este presupusă o cauză autoimună, etiologia nu este încă elucidată.

o **Tuberculoza** afectează epididimul și se poate extinde ulterior la testicul, majoritatea cazurilor reprezentând diseminări de la nivelul prostatei și veziculelor seminale. Aspectele sunt aceleași ca și în alte localizări

o **Sifilisul congenital sau dobândit** afectează inițial testiculul și eventual, ulterior, epididimul. Leziunile pot fi de tipul gomelor sau a unei reacții inflamatorii limfoplasmocitare difuze asociată cu endarterită obliterativă.

13.3. TUMORILE TESTICULARE

Tumorile testiculare primare pot avea originea în celulele germinale (marea majoritate) sau în celulele non-germinale. Prima categorie este cea mai frecventă și are o malignitate înaltă, în timp ce a doua este în general benignă.

13.3.1. Tumorile celulelor germinale

Sunt tumori cu o incidență în creștere și cu o frecvență maximă la vârste cuprinse între 15-34 de ani. Majoritatea au origine în celulele germinale intratubulare.

Pot avea un singur aspect histopatologic (40% din cazuri) sau asociază aspecte mixte (60% din cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi etiopatogenia nu este cunoscută, s-a constatat un risc crescut de dezvoltare a acestor tumori în prezenţa următoarelor condiţii (favorizante):

- criptorhidie;
- factori genetici;
- disgenezie testiculară.

Clinic, pacienţii pot prezenta:

- mărire unilaterală nedureroasă a testiculului;
- hidrocel secundar;
- simptoame determinate de metastaze;
- masă retroperitoneală;
- ginecomastie.

Din punct de vedere clinic şi terapeutic, tumorile pot fi clasificate în două categorii: seminom şi tumori non-seminom.

Seminomul tinde să rămână mult timp localizat, majoritatea pacienţilor prezentându-se în stadiul I, determină metastaze pe cale limfatică, cele hematogene fiind tardive. Este o tumoră foarte radiosensibilă.

Tumorile din al doilea grup sunt descoperite deseori în stadii avansate (stadiile II, III), determină precoce şi mai frecvent metastaze pe cale hematogenă (pulmonul şi ficatul fiind practic întotdeauna afectate), sunt relativ radiorezistente şi au un prognostic mai rezervat. Acestea sunt reprezentate de:

- carcinom embrionar;
- teratom matur şi cel imatur;
- choriocarcinom;
- tumora sacului yolk (sinusului endodermic).

Tumorile celulelor germinale secretă frecvent hormoni polipeptidici şi enzime care pot fi utilizate ca markeri tumorali: hCG, α - FP, fosfataza alcalină placentară (PLAP), lactogenul placentar şi lactic dehidrogenaza (LDH). Aceşti markeri sunt importanţi în precizarea diagnosticului, urmărirea evoluţiei şi a răspunsului terapeutic.

• Seminomul

Seminomul este cea mai frecventă tumoră a celulelor germinale, asemănătoare disgerminomului ovarian. Are un vârf de incidenţă la 30-50 de ani. Au fost descrise trei variante histologice: *clasic* (85%), *anaplazic* şi *spermatocitic* (ultima însă este actual considerată o tumoră distinctă).

Morfopatologie

Macroscopic, testiculul este mărit de volum şi suprafaţa de secţiune are aspect omogen, alb-cenuşiu, lobulat. De cele mai multe ori, întregul testicul este transformat tumoral. Tunica albuginee este obişnuit neinvadată. Rar, se poate produce extensia la epididim sau scrot.

Microscopic, seminomul clasic este compus din plaje de celule poliedrice, uniforme, cu nuclei mari, hipercromi, cu nucleoli evidenţi şi citoplasmă abundentă clară (bogată în glicogen). Benzi fibro-vasculare subţiri delimitează lobuli. În mod caracteristic, există un infiltrat cu limfocite T.

Scanned with OKEN Scanner

În 15% din cazuri se identifică celule gigante multinucleate care au diferențiere sinciţiotrofoblastică şi care secretă hCG.

Seminomul anaplazic (10%) se caracterizează prin pleomorfism celular şi nuclear, celule gigante şi activitate mitotică crescută.

În seminom se pot produce metastaze în ganglionii regionali, pe cale limfatică şi metastaze viscerale, pe cale hematogenă.

Tratamentul constă în orhiectomie urmată de radioterapie.

Prognosticul este bun, supravieţuirea la 5 ani fiind de peste 90%.

• **Seminomul spermatocitic**

Această tumoră este distinctă. diferită de seminom, prin faptul că nu se dezvoltă de la nivelul unei neoplazii intratubulare a celulelor germinale. Este o tumoră foarte rară, care afectează bărbaţi vârstnici (peste 65 de ani). Spre deosebire de seminomul clasic, tumora are un ritm lent de creştere şi nu determină metastaze. Prognosticul este foarte bun.

Macroscopic, tumora este neîncapsulată, cenuşie, de consistenţă moale, friabilă.

Microscopic, se identifică trei tipuri celulare:

- o populaţie celulară majoritară reprezentată de celule de dimensiuni medii cu citoplasmă abundentă, eozinofilă şi nuclei rotunzi;
- celule mononucleate sau multinucleate mari;
- celule mici asemănătoare spermatocitelor.

• **Carcinomul embrionar**

Carcinomul embrionar pur reprezintă 3% din tumorile cu celule germinale testiculare, frecvent însă este asociat în cadrul unor tumori cu aspect mixt, în acest caz procentul crescând la 45%.

Vârful de incidenţă este situat la vârsta de 20-30 de ani. Clinic se manifestă prin mărire progresivă, dureroasă sau nedureroasă a testicului.

Macroscopic tumora este neîncapsulată, de dimensiuni reduse, producând deformarea testicului. Suprafaţa de secţiune are aspect nodular, cu arii de necroză şi hemoragie. Frecvent, se observă invazia albugineei, a epididimului şi a cordonului spermatic.

Microscopic, este constituită dintr-o proliferare de celule pleomorfe cu citoplasmă abundentă, eozinofilă şi nuclei mari cu nucleoli evidenţi, dispuse variat: plaje solide, tubular, glandular, papilar. Activitatea mitotică este înaltă. Frecvent, se asociază celule cu aspect sinciţial, cu diferenţiere trofoblastică (conţin HCG) sau de celule ale sacului Yolk (producătoare de α fetoproteină - α FP), situaţie în care neoplasmul este considerat mixt.

Tumora este agresivă, metastazează precoce pe cale limfatică şi hematogenă (în plămân, ficat).

Tratamentul constă în orhiectomie şi chimioterapie.

• **Tumora sacului Yolk (tumora sinusului endodermic)**

Este o tumoră care afectează predominant copii, având un prognostic favorabil. La adult se identifică mai frecvent în asociere cu alte tumori ale

Scanned with OKEN Scanner

celulelor germinale, precum carcinomul embrionar (tumori mixte) fiind foarte agresive. Pacienții prezintă nivele crescute de α FP.

Macroscopic, tumora este neîncapsulată, cu aspect mucinos, omogen, alb-gălbui pe suprafața de secțiune.

Microscopic, se caracterizează prin prezența unor structuri organoide asemănătoare celor embrionare (corpi Schiller-Duval), alcătuite dintr-un ax conjunctiv cu un vas capilar în centru, înconjurat de un strat visceral şi unul parietal de celule dând astfel, aspectul unui glomerul primitiv. Celulele tumorale, cubice sau alungite, sunt dispuse variat: solid, papilar, chistic, hepatoid, alveolar. Imunohistochimic, în citoplasma celulelor se identifică α FP şi α_1 antitripsină (α_1 AT).

Tratamentul de elecție este chimioterapic.

- **Choriocarcinomul**

Forma pură de choriocarcinom este rară (sub 1% din tumorile cu celule germinale), dar focare de choriocarcinom se pot identifica frecvent în tumorile mixte. Este o tumoră deosebit de agresivă cu un vârf de incidență la vârste tinere (15-25 de ani).

Clinic, se manifestă prin mărirea de volum a testicului, dar uneori simptomatologia este dominată de cea produsă de metastaze. Unii pacienți pot prezenta ginecomastie. Seric se constată nivele crescute de hCG.

Macroscopic, tumora poate fi de dimensiuni mici, greu identificabilă. Alteori, interesează întregul testicul, care devine deformat, nodularizat. Suprafața de secțiune prezintă arii extinse de necroză şi hemoragie.

Microscopic, este alcătuită din sincițiotrofoblast şi citotrofoblast malign.

În evoluție, invadează vasele sanguine şi metastazează visceral (pulmon, ficat, creier).

Tratamentul constă în orhiectomie şi chimioterapie. Prognosticul este foarte rezervat.

- **Teratomul**

Teratomul este caracterizat prin prezența elementelor derivate din una, două sau toate cele trei foițe germinale (ectoderm, endoderm, mezoderm). Poate apare la orice vârstă, dar este mai frecvent până la 30 de ani. Teratoamele pure sunt frecvente la copii. Mult mai rar pot apare la adulți (2-3% din tumorile celulelor germinale). Prezența lor este frecvent identificată în tumori cu caracter mixt.

Macroscopic, testiculul este voluminos şi uneori capsula este depăşită. Suprafața de secțiune prezintă arii solide şi chistice.

Histopatologic, există trei tipuri în raport cu gradul de diferențiere:

- Teratomul matur este compus din diferite celule diferențiate, cu încercarea de a realiza structuri organoide: mușchi scheletic, cartilaj, țesut nervos, epiteliu scuamos, foliculi tiroidieni, epiteliu bronşic, ş.a. Aceste elemente se găsesc într-o stromă fibroasă. Este o tumoră benignă, mai frecventă la copii.
- Teratomul imatur este format din elemente derivate din cele trei foițe

Scanned with OKEN Scanner

embrionare, dar incomplet diferențiate și fără structurare organoidă. Tumora este malignă.

- Teratomul cu transformare malignă se caracterizează prin prezența de elemente franc maligne derivate din cele trei foițe embrionare: carcinom epidermoid, adenocarcinom, sarcom.
  Ultimele două tipuri sunt mai frecvente la adult.

• Tumori mixte

Tumorile mixte reprezintă 60% din tumorile testiculare. Cel mai frecvent se identifică asocierea de teratom, cu carcinom embrionar, tumora sacului Yolk și sincițiotrofoblast malign. Alte asocieri sunt: seminom cu carcinomul embrionar sau teratom cu carcinom embrionar (teratocarcinom).

13.3.2. Tumori cu origine în celule non-germinale

• Tumorile cordoanelor sexuale și stromei gonadice

► Tumora cu celule Leydig

Poate apare la orice vârstă, dar este mai frecventă între 20-60 de ani. Se asociază cu secreție de androgeni sau / și estrogeni, mai rar, de corticosteroizi.

Clinic, se manifestă prin mărire de volum testiculară și simptomatologie determinată de producția de hormoni. Astfel, prepubertar, se produce pubertate precoce datorită androgenilor. La vârsta adultă, ca urmare a secreției de estrogeni, bolnavii pot prezenta ginecomastie și feminizare.

Macroscopic, are aspect de noduli cu diametru de 1-2 cm, de culoare galben-brună.

Necroza și hemoragia sunt rare.

Microscopic, celulele tumorale sunt uniforme, cu nuclei rotunzi și citoplasmă abundentă, eozinofilă, care conține vacuole lipidice, pigment de lipofuscină și cristale Reinke.

Majoritatea tumorilor sunt benigne. Tumori maligne pot fi identificate în 10% din cazuri. Ele au caracter invaziv și determină metastaze în ganglionii limfatici, ficat, plămân și os.

Tratamentul constă în orhiectomie.

► Tumora cu celule Sertoli (androblastomul)

Și în acest tip de tumori se poate asocia secreție hormonală (androgeni sau estrogeni), dar în cantitate prea redusă pentru a determina masculinizare sau feminizare.

Macroscopic, au aspect nodular, sunt de dimensiuni mici, cu suprafața de secțiune omogenă, albă sau galbenă.

Microscopic, celulele tumorale sunt dispuse în cordoane, amintind de tubii seminiferi imaturi.

Majoritatea sunt benigne, 10% pot avea evoluție malignă.

13.3.3. Tumori metastatice

Metastazele în testicul sunt rare. Limfomul reprezintă totuși cea mai importantă formă de tumoră malignă testiculară la vârste peste 60 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Histologic, cel mai frecvent, este un limfom non Hodgkin difuz cu celule mari. Progosticul este foarte rezervat.

13.4. MORFOPATOLOGIA PROSTATEI

13.4.1. Hiperplazia nodulară

Hiperplazia nodulară este o afecțiune foarte frecventă la bărbați peste 50 de ani, caracterizată prin hiperplazia celulelor epiteliale şi stromale, cu formarea de noduli în regiunea periuretrală a prostatei.

Etiopatogenie

Hiperplazia nodulară se produce sub efectul hormonilor androgeni. Deşi testosteronul poate stimula proliferarea celulară, un metabolit al său, dihidrotestosteronul (DHT) are un efect de 10 ori mai intens. DHT este sintetizat în prostată din testosteronul circulant, sub acțiunea enzimei 5α-reductază, localizată în celulele stromale (deci aceste celule sunt sediul principal de producere a DHT). DHT se leagă la receptori nucleari şi activează transcripția factorilor de creştere responsabili de multiplicarea celulelor epiteliale şi stromale. Estrogenii, la rândul lor (cu nivele serice crescute la bărbații vârstnici), induc o creştere a numărului de receptori androgenici, celulele devenind mai sensibile la acțiunea DHT.

Morfopatologie

Macroscopic, prostata este mărită de volum, cu greutate peste 50 g (uneori chiar peste 200 g), de consistență fermă. Pe secțiune, prezintă noduli multipli, cu culori şi consistență variate, în raport cu predominanța elementelor epiteliale, sau fibromusculare. În nodulii predominant glandulari, țesutul este galben-rozat, moale, exprimă lichid prostatic albicios şi este bine demarcat. Nodulii predominant fibromusculari sunt palid cenuşii, mai fermi şi mai puțin clar delimitați. Deşi fără capsulă, nodulii prezintă un plan de clivaj cu țesutul înconjurător. Hiperplazia are originea în parte internă a prostatei, în zonele tranziționale şi periuretrale. Primii noduli apar în zonele tranziționale şi sunt formați din celule epiteliale, iar ulterior se formează noduli în zonele periuretrale, compuşi din celule stromale. Datorită acestei localizări, nodulii comprimă pereții laterali ai uretrei prostatice.

Microscopic, se identifică proliferarea elementelor glandulare, fibroblastice şi musculare în diferite proporții. Glandele sunt tapetate de epiteliu bistratificat care formează proiecții în interior. Pot exista arii de metaplazie scuamoasă şi mici infarcte.

Clinic, manifestările sunt în relație cu comprimarea uretrei şi a sfincterului uretral intern. Bolnavii prezintă tulburări de micțiune, nicturie, disurie. Prin blocare completă a fluxului urinar, poate apare retenție acută de urină şi glob vezical. Tuşeul rectal relevă mărirea de volum şi consistența fermă a glandei.

Tratamentul este chirurgical, prin rezecție transuretrală sau prostatectomie suprapubiană.

Scanned with OKEN Scanner

Complicații

Obstrucția cronică determină hipertrofia vezicii urinare și uneori formarea de diverticuli. Depășirea acestui mecanism compensator, favorizează staza și acumularea urinei în amonte, cu dezvoltarea hidroureterelor și a hidronefrozei. Staza urinară va favoriza infecțiile repetate și ascensionarea germenilor la rinichi cu producerea de pielonefrite, ca și formarea calculilor. În timp, funcția renală este afectată, iar ureea și creatinina sanguină cresc, martore ale apariției insuficienței renale cronice (fig. 13.1).

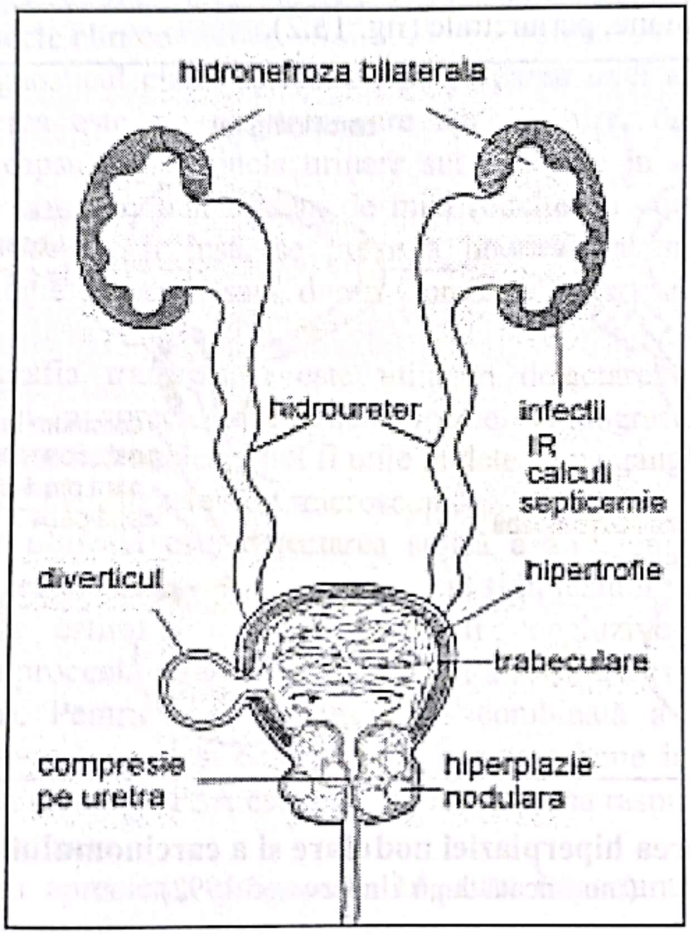


Fig. 13.1. Complicațiile hiperplaziei nodulare

13.4.2. Carcinomul de prostată

Carcinomul de prostată reprezintă principala tumoră malignă la bărbat, cu un vârf de incidență între 60 și 85 de ani.

Etiopatogenie

Cauzele carcinomului de prostată nu sunt cunoscute. Factorii de risc implicați sunt:

- vârsta;
- rasa (incidență mai mare la negri);
- istoricul familial;
- nivelele hormonale;
- factori de mediu.

Scanned with OKEN Scanner

Actual, se cercetează mecanismele moleculare şi genetice de apariţie a carcinomului prostatic. Localizarea unor gene de susceptibilitate pentru această tumoră este studiată, iar identificarea genei la nivelul cromozomului 1q24-25 este în curs de a fi dovedită. Au fost de asemenea localizate la nivelul cromozomilor 8p, 10q, 12p, 16q, gene de supresie a creşterii tumorale care fiind alterate, permit dezvoltarea cancerului.

Carcinomul prostatei se poate dezvolta în orice lob, dar mai frecvent în zonele periferice şi în lobul posterior, spre deosebire de hiperplazie care afectează zonele mediane, periuretrale (fig. 13.2).

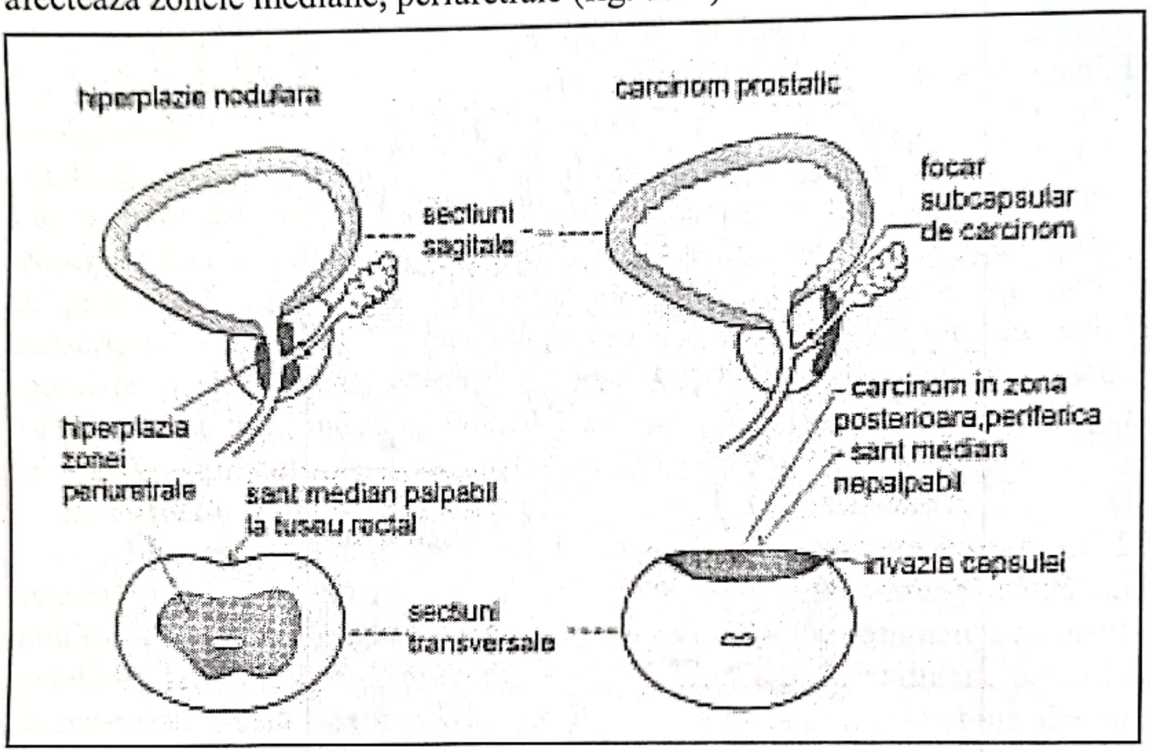


Fig. 13.2. Localizarea hiperplaziei nodulare si a carcinomului de prostată
(modificată după Underwood 1992)

Morfopatologie

Macroscopic, tumora are aspect de arii nodulare, fără o bună delimitare, de consistenţă dură şi culoare variind de la cenuşiu, la galben.

Local, se extinde mai frecvent la veziculele seminale şi baza vezicii urinare (determinând obstrucţie ureterală).

Hematogen, determină metastaze osteocondensate, în special la nivelul scheletului axial (dar şi în pulmon, ficat, creier). Metastazele limfatice se produc în ganglionii obturatori, apoi perivezicali, hipogastrici, iliaci, presacraţi şi paraaortici.

Microscopic, în tumorile bine diferenţiate, se identifică glande tapetate de un singur strat de celule cubice (spre deosebire de glandele normale) cu nuclei mari şi nucleoli evidenţi. Pleomorfismul nuclear şi celular este redus, deosebirea de o hiperplazie fiind dificilă (glandele neoplazice sunt însă de dimensiuni mai mici decât cele normale, cu aspect „spate în spate"). Invazia

Scanned with OKEN Scanner

vaselor limfatice şi a spaţiilor perineurale ajută la stabilirea diagnosticului de malignitate. Cu cât tumora este mai puţin diferenţiată, celulele maligne nu mai formează glande şi se dispun în plaje solide sau cordoane. Stroma poate fi redusă sau abundentă (consistenţă schiroasă).

La nivelul prostatei, s-a descris şi o posibilă leziune precursor, **neoplazia intraepitelială prostatică** (PIN). Aceasta se caracterizează prin prezenţa de celule displazice la nivel glandular, care însă sunt înconjurate de celule bazale normale, iar membrana bazală este integră. Într-o treime din cazuri leziunea progresează la carcinom invaziv în decurs de 10 ani.

Aspecte clinice

Diagnosticul clinic este bazat pe palparea unei arii indurate la tuşeul rectal. Durerea este un simptom care apare tardiv, după invazia spaţiilor perineurale capsulare. Semnele urinare sunt absente în stadiile precoce şi în plus, uneori tumorile sunt extrem de mici (oculte) şi complet asimptomatice. Majoritatea pacienţilor însă, se prezintă în stadii avansate (C sau D), cu simptomatologie urinară sau dureri lombare determinate de metastazele vertebrale.

Ecografia transrectală este utilă în detectarea tumorilor în stadii precoce, ca şi în aprecierea extensiei locale. Tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară pot fi utile în detectarea ganglionilor cu metastază (dar nu şi când metastazele sunt microscopice).

Mult utilizată este detectarea serică a antigenului specific prostatic (**PSA**). Deoarece însă, acesta poate fi crescut şi în leziuni benigne, se cercetează modalităţi de estimare care să poată fi concluzive în diagnostic (ex. determinarea procentajului fracţiunii libere a PSA, care este scăzută la pacienţii cu carcinom). Pentru moment, utilizarea combinată a determinării acestui antigen, cu tuşeul rectal şi ecografia dă rezultate bune în detectarea precoce. Monitorizarea nivelelor PSA este utilă şi în evaluarea răspunsului terapeutic.

Stadializare

Pentru aprecierea prognosticului, sunt importante evaluarea gradului tumorii şi a stadiului.

Carcinomul de prostată are cinci grade histologice (conform sistemului *Gleason),* în raport cu gradul de diferenţiere celulară şi arhitectura glandulară. Acestea sunt utilizate pentru obţinerea unor scoruri care variază de la 2, în tumorile foarte bine diferenţiate, până la 10 în cele nediferenţiate.

Carcinomul de prostată are 4 stadii:

Stadiul A – cancer microscopic, nepalpabil:

A1: un focar < 5% din ţesutul examinat;

A2: mai multe focare > 5%, sau grad > 4.

Stadiul B – cancer macroscopic, palpabil:

B1: < 1,5 cm, într-un singur lob;

B2: > 1,5 c., sau mai mulţi noduli în ambii lobi.

Stadiul C – invazie extracapsulară prezentă, dar încă localizat clinic:

C1: extins la veziculele seminale, dar nu la peretele pelvin;

Scanned with OKEN Scanner

C2: fixat la peretele pelvin.

Stadiul D – metastaze prezente:

D1: maxim 3 ganglioni pelvini;

D2: metastaze ganglionare extensive, metastaze la distanță (ex. osoase).

Tratamentul este combinat, chirurgical şi radioterapic. Terapia hormonală este indicată în stadii avansate (deprivare de androgeni prin orhiectomie şi administrare de estrogeni).

Alte tumori maligne sunt rare la nivelul prostatei.

Sarcoamele sunt extrem de maligne, au un ritm rapid de creştere. Tipurile predominante sunt rabdomiosarcomul (la copil) şi leiomiosarcomul (la adult).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease.* W.B. Saunders Company, 1999;
2. Gavriliță Lorica. *Morfopatologie Generală și Specială.* Litografia U.M.F. „Gr. T. Popa" Iași, 1991;
3. LiVolsi VA, et al. *Pathology*, ed.2, John QWiley & Sons, Inc, 1989;
4. Moraru I.et. al. *Anatomie Patologică*, vol. 1, Editura Medicală, București, 1980;
5. Price SA, Wilson LM. *Pathophysiology*, International Edition, ed. 4, Mosby Year Book, 1992;
6. Roitt I. Essential Immunology, ed.7, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1991;
7. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, ed.8, Mosby – Year Book, Inc. 1996;
8. Silverberg SG, Masood Sh. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, ed. 3, Churchill Livingstone, 1997;
9. Stevens A, Lowe J. *Slide Atlas of Pathology*, vol. 1, produced and published by Mosby, 1995;
10. Underwood JCE. *General and Systematic Pathology.* Churchill Livingstone, 1992;
11. Woodruff JD, Parmley TH. Atlas of Ginecologic Pathology, J. B. Lippincott Company, 1988;
12. Zollinger HU. *Abrege d'Anatomie Pathologique*, Masson ed. 1971.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-8365-17-1
ISBN 973-8365-16-3

Scanned with OKEN Scanner